

AUS DER ABTEILUNG
FÜR STRAHLENTHERAPIE
DIREKTOR PROF. DR. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Veränderungen der mikrobiellen und sialochemischen Speichelzusammensetzung durch
Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Janet Brinz

2022

AUS DER ABTEILUNG
FÜR STRAHLENTHERAPIE
DIREKTOR PROF. DR. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Veränderungen der mikrobiellen und sialochemischen Speichelzusammensetzung durch
Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Janet Brinz

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Oliver Kölbl

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

Tag der mündlichen Prüfung:

22.02.2023

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	6
1.1 INHALT UND RELEVANZ DER STUDIE.....	6
1.2 KOPF-HALS TUMORE.....	6
1.2.1 Epidemiologie	6
1.2.2 Diagnostik	8
1.2.3 Ätiologie.....	9
1.2.4 TNM-Klassifikation und Grading	10
1.2.5 Prognose	11
1.3 THERAPIE	11
1.3.1 Chirurgie.....	12
1.3.2 Radiochemotherapie	13
1.3.3 Strahlentherapie.....	13
1.3.4 Zahnmedizinische Begleittherapie	14
1.4 MUNDGESUNDHEITSSPEZIFISCHE ASPEKTE	15
1.4.1 Xerostomie und Hyposalivation	15
1.4.2 Strahlenkaries	16
1.4.3 Lebensqualität	16
1.4.4 Mikrobiologie / Orales Mikrobiom	17
1.4.5 Speichel und Speichelzusammensetzung	18
1.5 ZIELSETZUNG	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 ETHIKANTRAG	20
2.2 STUDIENAUFBAU / STUDIENDESIGN.....	20
2.3 AUFKLÄRUNG UND EINSCHLUSSKRITERIEN	20
2.4 DATENERHEBUNG.....	21
2.4.1 Entnahme der Speichelproben.....	21
2.4.2 Sialochemische Auswertung der Speichelproben	22
2.4.3 Mikrobielle Auswertung der Speichelproben	23
2.4.4 Zahnmedizinische Untersuchung / Datenerhebung.....	25
2.4.5 Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (OHIP-G 14)	26

2.4.6 Datenschutz	27
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
3 ERGEBNISSE.....	29
3.1 DESKRIPTIVE ANALYSE.....	29
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	29
3.1.2 Tumorlokalisation	29
3.1.3 TNM-Klassifizierung	30
3.1.4 Histologie des Tumorgewebes	31
3.1.5 Nikotin und Alkohol.....	32
3.1.6 Therapiemodalitäten und Resektionsstatus	33
3.1.7 Nebenwirkungen der Therapie	33
3.1.8 Bestrahlungsdosis	34
3.1.9 Probenanzahl nach Zeitpunkten	35
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
3.2.1 Sialochemische Auswertung	36
3.2.2 Auswertung der zahnmedizinischen Parameter	41
3.2.3 Mikrobielle Auswertung des Speichels.....	43
3.2.3.1 Alpha-Diversität und Bakterienmenge.....	43
3.2.3.2 Beta-Diversität	45
3.2.3.3 Analyse einzelner Genera.....	46
3.2.3.4 Gruppenvergleich Radiochemotherapie	48
3.2.3.5 Gruppenvergleich Antibiotikagabe	49
4 DISKUSSION	52
4.1 EPIDEMIOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN	52
4.2 VERÄNDERUNGEN DER SIALOCHEMISCHEN SPEICHELZUSAMMENSETZUNG.....	52
4.3 VERÄNDERUNGEN DER MIKROBIELLEN SPEICHELZUSAMMENSETZUNG.....	55
4.4 VERÄNDERUNGEN DER ZAHNMEDIZINISCHEN PARAMETER	57
4.4.1 OHIP-14 und Lebensqualität.....	57
4.4.2 Weitere Mundgesundheitsindizes	58
4.5 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE	59
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	60
6 LITERATURVERZEICHNIS	62

7 ANHANG.....	74
7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	74
7.2 TABELLENVERZEICHNIS	75
7.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
7.4 FRAGEBOGENVERZEICHNIS.....	77

1 Einleitung

1.1 Inhalt und Relevanz der Studie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich primär mit den Veränderungen der mikrobiellen und sialochemischen Speichelzusammensetzung durch Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren. Während letzteres bereits Gegenstand mehrerer wissenschaftlicher Publikationen war, sind die Auswirkungen einer Bestrahlung auf das orale Mikrobiom noch weitestgehend unerforscht.

Darüber hinaus wurden die Patienten im Verlauf Ihrer Therapie und zu den Nachkontroll-Terminen mittels eines Fragebogens nach Ihrer mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt und zahnmedizinisch untersucht.

In der Gesamtheit versucht die vorliegende Arbeit ein Abbild der Veränderungen, die im Laufe der Bestrahlung und in den darauffolgenden Monaten stattfinden darzustellen und mit ähnlichen Studien zu vergleichen.

1.2 Kopf-Hals Tumore

Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumore sind Malignome mit Lokalisation in Mund- und Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen, Naso-, Oro-, Hypopharynx, Larynx, sowie Speicheldrüsen zu verstehen. Es handelt sich histologisch meist um Plattenepithelkarzinome, welche u.a. durch Tabakkonsum, Alkoholkonsum ausgelöst werden. Die Therapie maligner Kopf-Hals Tumoren ist aufwändig und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. (1) Die Symptomatik von Kopf-Hals Tumoren verläuft oft lange unspezifisch und kann sich u.a. durch Heiserkeit, Dysphagie, Schmerzen, Ernährungsprobleme, sowie Schwellungen des Halses bemerkbar machen. (2)

1.2.1 Epidemiologie

Epidemiologie weltweit

Mit jährlich 890.000 neuen Fällen stellen Kopf-Hals Tumore die siebthäufigste Krebsentität weltweit dar. 450.000 Todesfälle traten 2018 in Zusammenhang mit ihnen auf. (3) Männer sind hierbei häufiger betroffen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen wird in der Literatur als 2:1 bis 4:1 bzw. 2:1 bis 15:1 in Abhängigkeit von der Lokalisation angegeben. (4,5) Der Grund für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede ist bisher unbekannt, könnte jedoch

möglicherweise auf Unterschiede im Kontakt zu Noxen über die gesamte Lebensspanne hinweg, wie beispielsweise eine geringere Tabakexposition der Frauen zurückzuführen sein.(6)

Epidemiologie Deutschland

Innerhalb Deutschlands lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2014 bei 17.220. Hierbei machten sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede bemerkbar. So entfielen 12.660 Fälle auf Männer und 4.560 auf Frauen. (7) Für 2022 sind bei Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens speziell 4.900 Neuerkrankungen bei Frauen und 9.700 bei Männern prognostiziert.(8)

Weitere Unterschiede ließen sich ebenfalls bei Lokalisation der Neubildung feststellen.

Anders als bei Frauen, bei denen Mundhöhlenkarzinome am häufigsten auftreten, treten bei Männern Tumoren im Bereich des Oropharynx, gefolgt von Tumoren der Mundhöhle und des Kehlkopfs, am häufigsten auf. (7)

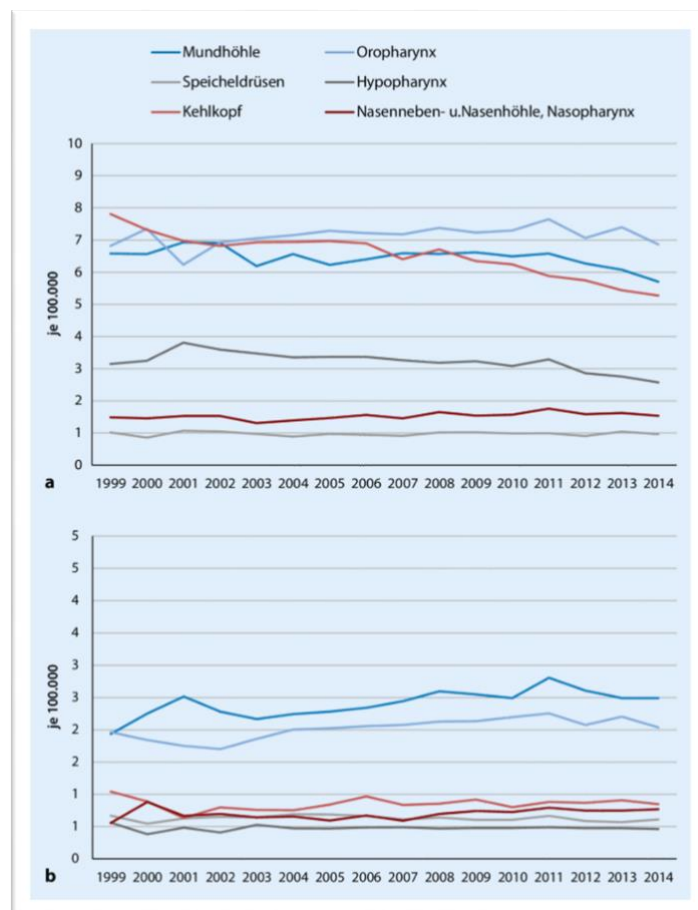


Abbildung 1: Geschätzte altersstandardisierte Erkrankungsdaten bösartiger Kopf-Hals-Tumoren nach Lokalisation und Geschlecht (a Männer, b Frauen), Deutschland 1999 bis 2014 (7)

Alter

Die Inzidenz der Kopf-Hals Tumoren steigt mit dem Alter. Die höchste Inzidenz ist bei Patienten über 70 Jahren zu beobachten. (9) Es können jedoch auch jüngere Patienten betroffen sein. Dies ist insbesondere bei HPV- assoziierten Tumoren der Fall, bei denen ein Anstieg der Inzidenzen vor allem bei Patienten zwischen 40 und 55 über die letzten Jahrzehnte hinweg zu beobachten war. (10)

Lokalisation

Tumore des Kopf-Hals Bereichs sind zu etwa 28% im Oropharynx, zu 28% im Bereich der Mundhöhle und Lippen, und zu 20% im Bereich des Kehlkopfs lokalisiert. (7)

Mit circa 90% handelt es sich bei dem Plattenepithel-Karzinom (PECA) um das am häufigsten auftretende Karzinom im Kopf-Hals-Bereich. Es entsteht besonders oft im Epithel der Mundhöhle, des Oropharynx, Larynx und Hypopharynx. In den westlichen Ländern machen PECA des Kopf-Hals Bereichs knapp 5-10% der neu diagnostizierten Karzinome aus. Dies steht im Kontrast zu Ländern wie Indien, Pakistan, Bangladesch und Sri Lanka, in denen diese bei den Männern die häufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsart darstellt. Diese Diskrepanz ist auf unterschiedliche Gewohnheiten in Alkohol- und Tabakkonsum zurückzuführen. (11) Bis auf die Lokalisation Oropharynx, bei der ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen ist, ist die Inzidenz der PECA im Kopf-Hals Bereich in den letzten Jahrzehnten in Ländern der westlichen Welt zurückgegangen. Dies kann auf einen Anstieg von humanen Papillomvirus (HPV) – assoziierten Tumoren zurückgeführt werden, welche in den vergangenen Jahren als eigene Tumorklasse gewertet wurden. (12) Die HPV- assoziierten Tumore stellen eine weitere Untergruppe von Kopf-Hals Tumoren dar. Sie treten mit 77,4% bei Männern häufiger auf als bei Frauen (22,6%). (13)

1.2.2 Diagnostik

Je nach Lokalisation können verschiedene diagnostische Hilfsmittel zur Anwendung kommen. Beim Staging kommen Verfahren wie u.a. klinische Untersuchung, Ultraschall, Röntgen, CT, MRT, Panendoskopie und Biopsien zum Einsatz. (14) Besondere Bedeutung stehen der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) zu. Ultraschall und PET-CT können abhängig vom Ausbreitungsort eine sinnvolle Ergänzung bilden. CT und MRT sind vor allem für Therapieplanung und Staging, sowie für eine OP-Planung von Relevanz. Das

MRT bietet den Vorteil, dass weniger Artefakte bei Patienten mit Implantaten und metallhaltigen Zahnfüllungen entstehen sowie, dass es einen besseren Überblick über pathologische Prozesse in Weichgeweben und Knochenmark gibt. Das CT stellt dahingegen knöcherne Strukturen gut dar und wird häufig zur Primärdiagnostik verwendet. (15) Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollte beim Mundhöhlenkarzinom darüber hinaus auch eine Panorama-Schichtaufnahme vorliegen. (16)

1.2.3 Ätiologie

Alkohol und Tabak

Alkohol- und Tabakkonsum sind als Risikofaktoren für den überwiegenden Teil von Kopf-Hals Tumoren zu bewerten. Sie tragen weltweit zur Entstehung von fast 80% aller diagnostizierten PECA im Kopf-Hals Bereich bei. (11) Es ist ihnen zudem ein synergistischer Effekt in der Tumorgenese zuzuschreiben. Das Risiko ist abhängig von der Intensität und Dauer des Gebrauches dieser Substanzen. So haben Personen, welche Tabak oder Alkohol konsumieren, ein 35-fach höheres Risiko ein Karzinom zu entwickeln, als jene die dies nicht tun. (17)

Ethanol wirkt über eine Inhibierung der DNA Methylierung und Interaktion mit dem Retinoid Metabolismus karzinogen. (18)

Im Tabak wurden bereits über 70 Substanzen als karzinogen identifiziert. Insbesondere Nitrosamine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind bezüglich ihres karzinogenen Effekts besonders ausführlich untersucht. (19) Durch den Konsum von Tabak werden zudem Angiogenese und Proliferation angeregt, was einen aggressiveren Tumor zur Folge haben kann. Das Ansprechen auf eine Chemo- oder Strahlentherapie kann ebenfalls durch den Tabakkonsum vermindert werden. (20)

HPV

Es existieren mehr als 150 verschiedene HPV Arten, von denen bei mindestens 15 bereits onkogenes Potential festgestellt wurde. (21) Infektionen mit dem humanen Papillomvirus wurden als Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome des Oropharynx identifiziert. Die Mehrheit der HPV assoziierten Kopf-Hals Tumoren wird durch den Virus Typ 16 hervorgerufen. Der Anteil der HPV- assoziierten Kopf-Hals Tumoren liegt im Schnitt bei 40%, variiert jedoch stark innerhalb Europas (20% bis 90%), was auf die höhere Inzidenz von Tabak-assoziierten Tumoren in bestimmten Regionen zurückzuführen ist. In den vergangenen Jahrzehnten ließ sich ein Anstieg der Prävalenz von HPV-assoziierten Tumoren feststellen,

trotz abnehmender Häufigkeit anderer Kopf-Hals-Tumoren. Besonders stark macht sich dieser Trend bei jüngeren Patienten zwischen 40 und 55 bemerkbar. Die Gründe hierfür könnten in Unterschieden im Sexualverhalten (z.B. höhere Anzahl an oralen Sexpartnern, oraler Sex in einem jüngeren Alter, verglichen mit vorherigen Generationen), sowie geringerer Prävalenz von Tabak-assoziierten Tumoren in der jüngeren Altersgruppe, liegen. Jedoch ist dies noch nicht ausreichend erforscht. (10,22)

Um HPV- positiven Karzinomen, sowie anderen HPV- assoziierten Erkrankungen vorzubeugen wurde ein Impfstoff entwickelt, der auch vor dem Virus Typ 16 und 18 schützt. Dieser ist seit 2006 zugelassen, wurde jedoch bis 2018 nur für Mädchen empfohlen. Inzwischen ist die Impfung auch für Jungen empfohlen. (23) Bei konsequenter Impfung wäre ein Rückgang der HPV-assoziierten Kopf-Hals Tumoren zu erwarten, jedoch besteht aufgrund der niedrigen Impfraten in Deutschland derzeit keine Herdenimmunität gegen HPV. (22,24,25)

HPV- assoziierte Tumore zeichnen sich durch eine übermäßige Expression von p16^{IN4A}, einer Abwesenheit von p53 inaktivierenden Mutationen, sowie PI3K/AKT und Wnt pathway Modulationen aus. (21) Insgesamt haben HPV-positive Tumoren eine günstigere Prognose als HPV-negative Tumoren, was sich in einer niedrigeren Gesamtsterblichkeit, weniger Lokalrezidiven, sowie weniger Zweittumoren festmachen lässt. (22)

Weitere Risikofaktoren

Eine chronische mechanische Irritation der Mukosa, z.B. durch eine schlechtsitzende Prothese, gilt als Risikofaktor für Karzinome der Mundhöhle. Der Grund für die Entstehung des Karzinoms könnte auf genetische und epigenetische Veränderungen durch Inflammation und oxidativen Stress und DNA-Schädigung durch die mechanische Irritation zurückgeführt werden. (26) Bestimmte Belastungen im Arbeitsumfeld, beispielsweise Holzstaub bei der Arbeit eines Tischlers oder Arsen können zum Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms der Nasen- oder Nasennebenhöhlen führen. (27) Als weitere Risikofaktoren wurden genetische Prädispositionen (28), sowie Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (29,30) identifiziert.

1.2.4 TNM-Klassifikation und Grading

Die TNM-Klassifikation ist ein Klassifikationssystem, mithilfe dessen eine Objektivierung und Einteilung von Tumorerkrankungen möglich ist. „TNM“ ist ein Akronym, welches für „Tumor“, „Nodus“ und „Metastasen“ steht. „T“ beschreibt hierbei die Ausbreitung des

Primärtumors, „N“ bezieht sich auf das Fehlen oder Vorhandensein von lokoregionären Lymphknotenmetastasen und „M“ steht für das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen. Kombinationen der verschiedenen TNM-Kategorien mit ähnlicher Prognose werden einer der vier UICC-Stadien I-IV zusammengefasst. Je höher das Stadium, desto schlechter ist die Prognose. Das Staging-System dient primär der strukturierten Einteilung des Tumors sowie der Vorhersage des klinischen Verlaufs des Tumors und der Prognose. (31)

Die TNM-Klassifikation wurde in den 1940er Jahren von Pierre Denoix entwickelt und in den darauffolgenden Jahrzehnten von der Union Internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt und angepasst. Die achte Auflage der Klassifikation ist die aktuelle Version und erschien 2016. (32) Eine kürzlich erfolgte Änderung im Kopf-Hals-Bereich ist die Einführung einer spezifischen TNM-Klassifikation für HPV-vermittelte/ p16-positive Oropharynxkarzinome. (33)

1.2.5 Prognose

Die Prognose einer Tumorerkrankung ist von mehreren Einflussfaktoren abhängig. Histologie, Lokalisation, sowie Tumorstadium sind hierbei unter anderem aus prognostischer Sicht von Relevanz. (1)

Die 5-JÜR von Patienten mit PECA im Kopf-Hals Bereich liegt allgemein bei 40-50%. (4) In Deutschland geht man hierbei von einem Wert zwischen 51% für Männer und 61% für Frauen aus. (12) Die Überlebensraten sind für die meisten Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches bei Frauen höher. Die beste Prognose haben Tumoren der großen Speicheldrüsen und des Nasopharynx mit einem 5-JÜR von 75% bzw. 69%. (7)

Das Hypopharynxkarzinom hat die schlechteste Prognose aller Kopf-Hals-Tumoren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es, aufgrund der geringen Symptomatik, meist erst spät diagnostiziert wird und früh die Lymphknoten befällt. (34) Patienten mit HPV-assoziierten Kopf-Hals Tumoren sprechen besser auf eine Therapie an und haben somit eine bessere Prognose. (35)

1.3 Therapie

Je nach Lokalisation, Ausdehnung und Art des Tumors kommen verschiedene Therapieoptionen in Frage. So erfolgt eine Behandlung in Frühstadien (T1 und T2 mit maximal

einem ipsilateral befallenen Lymphknoten bis 3 cm) mittels alleiniger Chirurgie oder bei Inoperabilität oder Komorbiditäten mittels Radiotherapie. In fortgeschrittenen Stadien erfolgt eine interdisziplinäre und multimodale Therapie, die Chirurgie, Radio- und Radiochemotherapie, Chemotherapie, Antikörper- und Immuntherapie umfassen kann. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der entsprechenden Fachbereiche und die Abstimmung innerhalb von Tumorkonferenzen mit Teilnehmenden aus HNO-Heilkunde, MKG-Chirurgie, Strahlentherapie, Onkologie, Radiologie, Nuklearmedizin und Pathologie und ggf. weiterer Fachbereiche ist daher dringend notwendig. (36,37)

Bei allen Modalitäten können orale Komplikationen auftreten. Eine zahnmedizinische Begleittherapie von Patienten mit Kopf-Hals Tumoren ist daher vor, während und nach der Behandlung indiziert. Zentrale Themen sind hierbei unter anderem die Mundhygiene, die Prävention von Karies und Osteoradionekrose, sowie die Reduzierung oraler Nebenwirkungen, wodurch die Lebensqualität erhalten werden kann. (38) Insbesondere im Hinblick auf die Osteoradionekrose ist eine Untersuchung sinnvoll, da Patienten mit schlechter Mundhygiene und einer Bestrahlungsdosis von über 60 Gy ein erhöhtes Risiko haben eine solche zu entwickeln. (39)

1.3.1 Chirurgie

Wird der Befund als resektabel eingestuft, ist die Voraussetzung für die Durchführung einer Operation gegeben. (37) Bei Durchführung der Operation ist darauf zu achten eine residuumtumorfreie Resektion (R0) mit ausreichendem Sicherheitsabstand durchzuführen. (40) Bei mikroskopisch positivem Resektionsrand (R1) kann eine Nachresektion erfolgen, ohne dass sich dies verglichen mit einer primären R0-Resektion nachteilig auf das Überleben der Patienten auswirken würde. (41) Dies ist wichtig, da Resektionen mit positiven Resektionsrändern mit einer schlechteren Prognose einhergehen und postoperativ aufgrund des erhöhten Progressrisikos weitere Maßnahmen im Sinne einer Radio(chemo)therapie ergriffen werden müssen. Diese kann weitere Nebenwirkungen hervorrufen, was sich nachteilig auf die Lebensqualität auswirken kann. (42)

Eine postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie ist bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3 /T4), knappen (1-3 mm zum Resektionsrand) oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall (N2/ N3) indiziert. Eine adjuvante Behandlung im Sinne einer Radiochemotherapie (z.B. mit Cisplatin) sollte nach

Tumorresektion bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien (z.B. extrakapsuläres Wachstum, R1) für ein Tumorrezidiv erfolgen. (16)

1.3.2 Radiochemotherapie

Mit einer alleinigen Strahlentherapie liegen die Zweijahresüberlebensraten bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bei rund 30%. (43) Eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) erhöht die Strahlensensibilität des Tumors und verbessert somit die Prognose des Patienten. Dies beruht unter anderem darauf, dass bestimmte Chemotherapeutika (z.B. Cisplatin) ebenfalls als Radiosensitizer agieren. (44)

Bei der Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie haben sich verschiedene zeitliche Abfolgen etabliert. Bei der simultanen RCT liegt der Vorteil in der gleichzeitigen Anwendung, die einen additiven und zum Teil supraadditiven tumorzelltötenden Effekt bewirkt. (45) Eine weitere Möglichkeit stellt die Induktionschemotherapie dar, bei der der Bestrahlung bzw. RCT eine Chemotherapie vorgeschaltet ist. Vorteile einer Induktionschemotherapie sind u.a. die Verkleinerung des Tumors und der Organerhalt, insbesondere der Funktionserhalt des Larynx, sowie eine Reduzierung der anschließend benötigten Bestrahlungsintensität. (46) Wird ein funktioneller Larynxerhalt angestrebt, stellt eine primäre RCT oder eine Induktionschemotherapie vor Bestrahlung eine Alternative zum primär operativen Vorgehen dar. (47) Induktionsprotokolle scheinen hierbei verglichen mit der primären RCT geringere Spättoxizitäten zu erzeugen. (48) Die simultane RCT ist in Bezug auf Überleben und Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie überlegen. Im lokal fortgeschrittenen Stadium eines Plattenepithelkarzinoms eignet sich daher eine simultane Radiochemotherapie, welche mit Cisplatin oder einer Cisplatin-haltigen Kombination erfolgen sollte. (16,36,49–53) Bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen wurden unter Induktionschemotherapie bessere Überlebensraten beobachtet. (54)

1.3.3 Strahlentherapie

Bei Kopf-Hals Tumoren ist die moderne Photonentherapie mit IMRT bzw. VMAT (volumetrisch modulierter Arc-Therapie) der Standard. Patienten können in kurativer Intention, je nach Stadium und Therapieempfehlung, normofraktioniert mit einer Gesamtdosis von 66-70

Gy oder im Zuge einer adjuvanten Therapie mit 50-66 Gy bestrahlt werden. (36) Die Bestrahlung erfolgt über einen Zeitraum von circa eineinhalb Monaten einmal täglich an fünf Tagen der Wochen. Eine Hyperfraktionierung stellt hierbei eine Ausnahme dar. Die Bestrahlung erfolgt hierbei zwei- bis dreimal täglich, jedoch mit reduzierter Dosis pro Fraktion. (55) Die Art der Fraktionierung spielt eine Rolle bei der Prognose. So ist das Gesamtüberleben bei Hyperfraktionierung vergleichbar mit dem bei Radiochemotherapie und signifikant besser als bei konventionell fraktionierter und akzelerierter Radiotherapie. (56,57)

Die durch die Bestrahlung auftretenden Nebenwirkungen können nach Zeitpunkt des Auftretens entweder Akutreaktionen (innerhalb der ersten 90 Tagen nach Beginn der Bestrahlung) oder Spätfolgen (nach Monaten und Jahren) zugeordnet werden. Die akuten Strahlenreaktionen treten meist in Normalgeweben mit hoher Proliferationsrate, wie Haut und Schleimhaut, auf. Durch die Bestrahlung kann es zudem zu Veränderungen des Speichels, Xerostomie, Beeinträchtigungen des Geschmackssinnes, sowie zu einem Gewichtsverlust aufgrund reduzierter Kalorienzufuhr und als Spätfolge zur Strahlenkaries kommen. (58) Abhängig von kurativem oder palliativem Therapieansatz unterscheidet sich das die Intensität der Therapie und damit das Ausmaß und die Ausprägung der Nebenwirkungen. Bei kurativer Therapie ist die Supportivtherapie aktiver Teil der Behandlungsstrategie, während die Vermeidung von Nebenwirkungen beim palliativen Therapieansatz im Vordergrund steht. Supportive Maßnahmen, wie die Schmerztherapie und eine Ernährung durch PEG, dienen der Verbesserung von Prognose und Lebensqualität des Patienten. (59)

1.3.4 Zahnmedizinische Begleittherapie

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung und mit Blick auf die genannten Nebenwirkungen ist ein Zusammenspiel zwischen Fachärzten der Strahlentherapie und Zahnärzten nötig. Ziel ist es Nebenwirkungen, wie Strahlenkaries und infizierter Osteoradionekrose, abzumildern bzw. zu vermeiden. Vor und während einer Strahlentherapie werden prophylaktische Maßnahmen seitens der Zahnmedizin ergriffen, um spätere Komplikationen zu vermeiden. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem die Entfernung von harten und weichen Zahnbelägen, die Extraktion von avitalen, kariös-zerstörten und die chirurgische Sanierung von persistierenden Epitheldefekten vor Beginn der Radiatio. Die Maßnahmen sind insbesondere wichtig bei Geweben, die direkt im Bestrahlungsfeld liegen, da eine operativer Eingriff, wie eine Zahnextraktion, nach Bestrahlung besonders riskant ist. (60)

Während und nach der Bestrahlung sind Fluoridierungsschienen zur Kariesprophylaxe sinnvoll. Bei Patienten mit Metall-Legierungen werden Schleimhautretraktoren zum Schutz vor Dosiserhöhung während der Bestrahlung angefertigt. Intensive Mundhygienemaßnahmen sind in diesem Zeitraum ebenfalls wichtig, da eine reduzierte Mundhygiene zu Inflammation und Infektionen führen kann. (38,61)

1.4 Mundgesundheitspezifische Aspekte

Einige der Nebenwirkungen stehen im direkten Zusammenhang mit dem orofazialen System. Die Mundgesundheit stellt einen wichtigen Pfeiler im allgemeinen Wohlbefinden einer Person dar. Sie besteht aus einer Vielzahl von Komponenten (Mastikation, Artikulation, Sozialisation) und hat physische sowie psychologische Einflüsse. (62)

Eine Strahlentherapie geht oftmals mit einer Minderung der Mundgesundheit einher. Dies kann auf die akuten und chronischen Nebenwirkungen im orofazialen Bereich zurückgeführt werden. Mukositis, Xerostomie und Strahlenkaries gehören unter anderem zu diesen Nebenwirkungen. Diese Schädigungen der Mukosa treten häufig auf und können die Lebensqualität sowie Compliance der Patienten erheblich beeinträchtigen. Eine Mukositis äußert sich durch eine Atrophie des Plattenepithels, die sich symptomatisch durch starke Schmerzen und Dysphagie bemerkbar macht. (63)

1.4.1 Xerostomie und Hyposalivation

Gesunde Personen haben eine stimulierte Speichelflussrate von 1,5-2,0 ml/min und eine unstimulierte von 0,3 -0,4 ml/min. Bei Patienten mit Hyposalivation fallen diese Werte auf unter 0,5-0,7 ml/min bzw. unter 0,1 ml/min. Definitionsgemäß spricht man von einer Xerostomie, wenn eine Hyposalivation objektiv vorliegt und weniger Speichel produziert wird als durch Absorption von Flüssigkeit durch die Mukosa und Verdunstung verloren geht. (64)

Ursächlich für eine Xerostomie können neben der Strahlentherapie, auch eine Chemotherapie oder bestimmte Medikamente (z.B. Antihistaminika, Antidepressiva und Diuretika) sein. Weitere Komplikationen können mit einem verminderten Speichelfluss einhergehen. Eine Mundtrockenheit kann den Geschmackssinn beeinträchtigen. Es kann folgend zu einer Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust kommen. Eine Hyposalivation trägt weiter zu einer Erhöhung der lokalen Infektanfälligkeit, sowie zur Entstehung von Karies bei. (65–67) Folglich

ist bei Patienten mit Xerostomie häufig eine Minderung der Lebensqualität zu beobachten.(66,68)

Eine Milderung der Symptomatik kann durch die Gabe von Speichelersatzmitteln erfolgen. (69)

Einige Patienten profitieren vom Kauen von Kaugummis, durch den der Speichelfluss angeregt und so die Symptomatik verbessert werden kann. (70)

1.4.2 Strahlenkaries

Die Strahlenkaries ist als eine dosisabhängige Spätfolge der Bestrahlung anzusehen und tritt nach einer Latenzzeit von sechs bis sieben Monaten auf. Die Zahnhalsregion ist dabei besonders anfällig für einen kariösen Befall. (71)

Im Rahmen der Bestrahlung kann es als Sekundäreffekt durch den verminderten oder ausbleibenden Speichelfluss, einer Abnahme des Speichel- pHs und der Pufferkapazität zu einer Strahlenkaries kommen. Die Bestrahlung schwächt zusätzlich den Verbund zwischen Schmelz und Dentin, was in Fakturierung des Zahns resultiert, und schädigt die Zahnhartsubstanz, welche dadurch für eine Demineralisierung anfälliger wird. Diese Demineralisation ist für eine Kariesentstehung förderlich. (72)

1.4.3 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health-related quality of life; HRQoL) umfasst physisches, soziales und emotionales Wohlbefinden einer Person. Im klinischen Kontext ist sie wichtig, um zu beurteilen, ob und wie medizinische Interventionen Behandlungen Einfluss auf die Linderung der Symptome haben und wie sich auftretende Nebenwirkungen auswirken. Diese Evaluation kann sich wiederum positiv auf die Patientenversorgung auswirken. (73)

Zur Evaluation der HRQoL existieren diverse Fragebögen sowohl für eine allgemeine Anwendung als auch für spezifische Zwecke, beispielsweise für den Einsatz bei Tumorpatienten. Exemplarisch zu nennen sind SF-36, zur krankheitsunspezifischen Beurteilung der HRQoL, EORTC QLQ-C30 mit QLQ-H&N35, zur Beurteilung bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren und das in der vorliegenden Arbeit verwendete Oral Health Impact Profile (OHIP), zur Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. (73–75)

Hyposalivation, Xerostomie, Dysphagien, Mukositis, Strahlenkaries, Parodontitis, Einschränkungen beim Sprechen und Schmerzen gehören unter anderem zu den

Komplikationen, die mit einer Bestrahlung einhergehen und die Lebensqualität der Patienten mindern können. Diese Nebenwirkungen können zu Problemen in sozialen Interaktionen, sowie bei der Nahrungsaufnahme führen und darüber hinaus das generelle Wohlbefinden einschränken. (76–78)

Um die Lebensqualität von Tumorpatienten zu verbessern, gibt verschiedene Verfahren. Beispielsweise kann, je nach Art der Diagnose und der Begleitsymptomatik, in Aspekten, wie Selbstwertgefühl, verbleibende Gesundheit, Kommunikation im persönlichen Umfeld, sowie Linderung krankheits- und behandlungsbedingte Symptome, eine lebensqualitätsverbessernde Intervention erfolgen. (79)

1.4.4 Mikrobiologie / Orales Mikrobiom

In der Mundhöhle sind über 600 bekannte Arten von Mikroorganismen zu finden. Speichel enthält 10^9 Keime pro Gramm, von denen der größte Teil an abgeschilferten Epithelzellen haftet. (80,81) Die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Ernährung, das Klima, die Einnahme von Medikamenten, sowie die Mundhygiene können Einfluss auf das Mikrobiom nehmen, sodass sich das orale Mikrobiom von Person zu Person unterscheidet. (81,82) Selbst innerhalb der Mundhöhle gibt es je nach Lokalisation Unterschiede in den Bakterienspezies, die die jeweiligen Oberflächen (u.a. Dorsalfläche der Zunge, weicher Gaumen und bukkales Epithel) besiedeln. Spezies die an allen Stellen zu finden waren gehören zu den Genera Gemella, Granulicatella, Streptococcus und Veillonella.(83) Die Art der Speichelabnahme hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das mikrobielle Profil. (84)

Das orale Mikrobiom ist eng mit in der Mundhöhle auftretenden Krankheiten, wie Karies, Parodontitis und odontogenen Infektionen, assoziiert. (85) Es bestehen zusätzlich Zusammenhänge zu Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (86,87) und anderen systemischen Krankheiten, wie Diabetes. (88)

Die nach Bestrahlung auftretende Beeinträchtigung des Speichelflusses und Xerostomie stehen im Zusammenhang mit Veränderungen des oralen Mikrobioms. Es ist eine Zunahme von azidogenen und kariogenen Spezies wie Streptococcus mutans und Lactobacillus spp., sowie Candida spp. zu verzeichnen, wodurch sich die höhere Prävalenz von Candidiasis und Karies in bestrahlten Patienten erklären lässt. (72,89) Veränderungen der oralen Flora sind ebenfalls zu beobachten, wenn Patienten schmerzbedingt keine feste Nahrung zu sich nehmen können oder über eine Magensonde ernährt werden müssen. (89)

1.4.5 Speichel und Speichelzusammensetzung

Speichel enthält unter anderem Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Chlorid, Bikarbonat, Phosphate, Immunglobuline, Proteine und Enzyme. Die chemische Zusammensetzung ähnelt damit in vielerlei Hinsicht der von Blutplasma, unterscheidet sich jedoch vor allem bei den Makromolekülen. (90) Der größte Teil besteht mit 99% aus Wasser. Hauptverantwortlich für die Speichelproduktion sind die großen Speicheldrüsen: Gl. parotidea, Gl. sublingualis und Gl. submandibularis. Letztere ist für 60% des unstimulierten Speichelflusses verantwortlich. Der Anteil des von der Parotis produzierten Speichels steigt unter Stimulation von 25% auf 50 - 70% was zu einer Veränderung der Speichelzusammensetzung und Sekretbeschaffenheit führt. (91) Der pH-Wert des Speichels liegt zwischen 6 und 7 und kann je nach Speichelflussrate Werte zwischen 5,3 (niedriger Speichelfluss) und 7,8 (maximaler Speichelfluss) annehmen. (92) Der Speichel kommt einer Vielzahl von Funktionen nach. Während der Nahrungsaufnahme sorgt er für die Bildung des Bolus, unterstützt bei der Geschmacksempfindung durch das in Lösung bringen von Geschmacksstoffen und dessen Transport an die Geschmacksknospen. Darüber hinaus sind in ihm verschiedene Enzyme (u.a. Amylase, Lipase, Proteasen) für die Vorverdauung von Nahrungsbestandteilen enthalten. (93)

Eine weitere Funktion hat er beim Schutz der Dentition: Mithilfe von Bikarbonat schützt das Puffersystem die Zähne vor niedrigen pH-Werten. Die Ausbildung eines Pellikels auf der Zahnoberfläche, der aus einem dünnen Film von Speichelmolekülen besteht, bietet Schutz vor Demineralisation und mechanischer Abnutzung. Der Speichel verfügt zudem über antimikrobielle Eigenschaften. Durch die Spülfunktion (Clearance) wird der Speichelfluss bei Anwesenheit von bestimmten Substanzen, wie z.B. Säure oder Zucker, angeregt wodurch sich deren Konzentration reduziert. Diese Funktion trägt ebenfalls zur schnelleren Entfernung von Säuren aus der Plaque bei. (90,93)

Die Azinuszellen der Speicheldrüsen sind trotz ihrer relativ niedrigen Proliferation anfällig für Strahlenschäden. (94) Folglich ist die Analyse der Veränderung speichelspezifischer Parameter Gegenstand vieler wissenschaftlicher Untersuchungen. (95–99) Bereits 1975 ist eine Veränderung der Speichelzusammensetzung durch Bestrahlung in der Literatur beschrieben worden. (100) Neben einer Radiatio, können auch Medikamente, Alkohol, Sport, sowie eine Reihe chronischer Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus, Pankreatitis, Niereninsuffizienz) eine Veränderung von Speichelfluss und -zusammensetzung bewirken. (94,101)

1.5 Zielsetzung

Das Ziel der Arbeit war es, die mikrobielle und chemische Speichelzusammensetzung im Verlauf der Radiatio und der Nachuntersuchungen zu analysieren, sowie Veränderungen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität festzuhalten und mit dem aktuellen Stand der Forschung zu vergleichen.

Im Fokus der Dissertation stehen zudem die Auswirkungen therapiebedingter Nebenwirkungen, wie der Xerostomie auf Mundgesundheit und allgemeines Wohlbefinden, welche mit Hilfe eines Fragebogens erfasst wurden. Ergänzend wurden der Zahnstatus, sowie zahngesundheitsspezifische Indizes erhoben.

Die Daten hierfür wurden im Rahmen einer klinisch prospektiven monozentrischen Studie, welche am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum von 2019 bis 2021 durchgeführt wurde, erhoben.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikantrag

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Regensburg genehmigt und nach den Richtlinien der Declaration of Helsinki durchgeführt.

2.2 Studienaufbau / Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive klinische Studie. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte am Universitätsklinikum Regensburg in der Abteilung für Strahlentherapie.

2.3 Aufklärung und Einschlusskriterien

36 Patienten, die am Universitätsklinikum Regensburg eine strahlentherapeutische Behandlung erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von September 2019 bis Dezember 2020. Alle Patienten wurden ausführlich über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Es wurde jeweils das schriftliche Einverständnis aller Studienteilnehmer eingeholt.

Die Patienten erhielten entweder eine definitive R(C)T mit 69,6 (hyperfraktioniert-akzeleriert) bis 72 Gy (normofraktioniert), oder eine adjuvante / postoperative R(C)T (60-66 Gy) mittels IMRT/VMAT-Technik.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erfolgte Aufklärung und Zustimmung	Vorbestrahlung im Kopf-Hals-Bereich
Patienten, die das 18. Lebensjahr erreicht haben	
Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	
Geschätzte Lebenserwartung über 12 Monate	
Geplante Bestrahlungsdosis über 50 Gy	

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien Studie

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Entnahme der Speichelproben

Die Entnahme der Speichelproben erfolgte zu 5 verschiedenen Zeitpunkten, von denen die ersten 4 für die Studie ausreichende Daten lieferten. Tabelle zwei sind die Definitionen der Zeitpunkte zu entnehmen. Es wurden jeweils zwei Speichelproben (eine Probe für die Analyse durch die klinische Chemie, die zweite für die Analyse durch die Mikrobiologie) entnommen. Die Patienten sollten eine Stunde vor Probenentnahme nüchtern sein.

Zeitpunkt	Bedeutung
1	vor Bestrahlungsbeginn
2	während der Bestrahlung bei ca. 45 Gy
3	zum Ende der Bestrahlung
4	Sechs Wochen nach Ende der Bestrahlung
5	Sechs Monate nach Ende der Bestrahlung

Tabelle 2: Definition der Zeitpunkte

Um die Einheitlichkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde zuerst die Probe für die klinische Chemie und als zweites die Probe für die Mikrobiologie entnommen. Die Speichelgewinnung für die klinische Chemie erfolgte mittels Salivetten® der Firma Sarstedt, einem Speichelprobegefäß mit integrierter Kunststofffaserrolle. Hierzu sollte der Patient die Rolle aus dem Probenröhrchen entnehmen, in den Mund nehmen und mit leichten Kaubewegungen den Speichelfluss stimulieren. Sobald die Watterolle mit Speichel gesättigt war, wurde diese wieder in die Salivette gegeben und verschlossen. Das Röhrchen wurde anschließend an das hausinterne Labor der klinischen Chemie zur weiteren Aufbereitung versandt.

Bei der Speichelgewinnung für die Mikrobiologie wurden Röhrchen mit Pufferlösung verwendet. Da hierbei ein Mengenverhältnis von Speichel zu Pufferlösung vorgegeben war, erfolgte die Speichelabgabe zunächst in ein separates Behältnis, in der Regel in einen Urin- oder Trinkbecher. Diesem wurde anschließend mit einer Spritze Speichel entnommen und in das Röhrchen übertragen. Durch anschließendes Schwenken des Röhrchens, in dem sich eine

Kugel befand, wurde eine gleichmäßige Durchmischung der Lösung mit Speichel gewährleistet. Auch dieses wurde anschließend an das hausinterne mikrobielle Labor versandt.

2.4.2 Sialochemische Auswertung der Speichelproben

Nach der Gewinnung des Materials wurden die Proben sofort, immer innerhalb von 30 Minuten ins Zentrallabor transportiert und dort nach Zentrifugation des Speichels und Überführung in ein Cryotube bei -80°C bis zur gemeinsamen Messung aller Proben eingefroren. Nach dem Auftauen wurden alle Messungen wie in der Tabelle 3 angegeben in Batches von jeweils 10 Proben an einem Roche cobas pro c503 System durchgeführt. Das Gerät misst mit einem Spektrio-Photometer bei mehreren Wellenlängen und je nach Assay mono- oder bichromatisch über einen optischen Pfad von 5,0 mm. Da die Tests vom Hersteller nicht für Speichel validiert wurden, wurden in Vormessungen, die jeweils am besten zum in Speichel erwarteten Messbereich passenden Tests ausgewählt. Mit der Ausnahme von Amylase und LDH handelte es sich immer um die für Speichel vorgesehenen Testprotokolle.

Die Messung von LDH konnte direkt mit dem Messprogramm für Drainageflüssigkeiten durchgeführt werden. Für die Bestimmung von Amylase war zusätzlich eine manuelle Vorverdünnung von 1:100 ($5+495\mu\text{l}$) notwendig. Der pH-Wert der Probe wurde mittels Teststreifen ermittelt und automatisiert am cobas 6500 abgelesen. Es handelt sich hierbei um einen voll automatischen Urin Analyzer, welcher Roche Combur Teststreifen ansetzt und die Reflektion photometrisch ausliest. So konnten Fehler vermieden werden, die entstünden, wenn die Auswertung durch Menschen erfolgen würde.

Die Entscheidung Teststreifen für die Bestimmung des pH-Werts zu verwenden, kam zustande, weil die pH-Meter anderer Geräte nur den Blut-pH-Bereich abdeckten und für eine manuelle Messung mittels pH-Sonde zu wenig Speichel vorhanden war.

Analyt	Methode	Hersteller	Gerät
Albumin i U	Turbidimetrie	Roche	cobas c503
Amylase Drainage	Photometrie	Roche	cobas c503
Calcium i U	Photometrie	Roche	cobas c503
Chlorid i U	Ionensensitive Elektrode	Roche	cobas c503
Eiweiß i U	Photometrie	Roche	cobas c503
Kalium i U	Ionensensitive Elektrode	Roche	cobas c503
LDH Drainage	Photometrie	Roche	cobas c503
Magnesium i U	Photometrie	Roche	cobas c503
Natrium i U	Ionensensitive Elektrode	Roche	cobas c503
pH Urin	Trockenchemie	Roche	cobas 6500
Phosphat i U	Photometrie	Roche	cobas c503

Tabelle 3: Methodik sialochemische Auswertung

2.4.3 Mikrobielle Auswertung der Speichelproben

Probenentnahme und -aufbewahrung

Die Mikrobiomanalyse der Speichelproben wurde durch Halbleiter-basierte 16S-rDNA-Sequenzierung durchgeführt. Dazu wurde zur Stabilisierung der mikrobiellen Nukleinsäuren bei Raumtemperatur sofort nach der Probenahme insgesamt 1 ml Speichel in ein Probenröhrchen mit 1 ml magiX PB1 Stabilisierungspuffer (microBIOMix GmbH, Regensburg) überführt, der die mikrobiellen Nukleinsäuren in der Probe konserviert. Die Probensuspensionen wurden bis zur Weiterverarbeitung bei -80 °C gelagert.

Extraktion der Nukleinsäuren

Zur Extraktion von Nukleinsäuren aus den stabilisierten Speichelproben wurden diese unter einer Klasse-II Sicherheitswerkbank zunächst aufgetaut. Anschließend erfolgte die Lyse der Zellen durch Zugabe einer 1:2 Mischung von *Bacteria Lysis Buffer* (Roche, Mannheim, Deutschland) und Proteinase K, fünf Einfrierzyklen in flüssigem Stickstoff und Kochen, gefolgt von einer mechanischen Behandlung durch Yttrium-stabilisierten Zirkoniumoxid Kügelchen (Lysing Matrix Y, MP Biochemicals) im TissueLyser II (Qiagen) für 3 Minuten bei 30 Hz. Die gereinigte DNA wurde aus rohen Zellextrakten mit Hilfe des MagNA Pure 96 (Roche) unter Verwendung des MagNA Pure 96 DNA und Viral NA Large Volume Kits (Roche) gewonnen.

Die Kontrolle der Reinheit und Menge der Gesamtnukleinsäuren erfolgte mit dem NanoDrop 1000 Spektralphotometer (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA).

Quantifizierung von 16S-rDNA-Kopien durch qPCR

Die Bestimmung der Anzahl der 16S-rRNA-Genkopien aller Bakterien in der isolierten DNA erfolgte durch qPCR auf dem LightCycler 480 II Instrument (Roche). Bei der Durchführung der PCR, wurden der universelle eubakterielle 16S-rRNA-Gen Primer S-D-Bact-0341-b-S-17 und S-D-Bact-0785-a-A-21 zusammen mit einer universellen 6FAM-markierten Hydrolysesonde 506R und dem LightCycler 480 Probes Master (Roche) verwendet.

Als Quantifizierungsstandard diente eine in den Vektor pJET2.1 klonierte 16S-rDNA von *Alicyclobacillus acidiphilus* in voller Länge (Thermo Fisher Scientific). Diese wurde in 10-fachen Verdünnungen innerhalb eines Bereichs von 10^7 und 10^3 16S rDNA-Kopien pro Reaktion verwendet.

Amplifikation der variablen Region V1-V3 16S rDNA und Halbleitersequenzierung

Die hypervariablen Regionen V1 bis V3 der bakteriellen 16S-rRNA-Gene wurden für jede Probe aus insgesamt 10^4 bakteriellen 16S-rDNA-Kopien unter Verwendung des Forward-Primers S-D-Bact-0517-a-A-17, der eine 10-bp-Barcodesequenz und den Reverse-Primer S-D-Bact-1046-b-A-19 enthält, amplifiziert. Die daraus resultierenden Amplifikate mit ca 600-bp Länge wurden mit durch reversible Festphasenimmobilisierung mit den MagSi-NGS PREP Plus Beads (Steinbrenner Laborsysteme, Wiesenbach, Deutschland) gereinigt. Anschließend wurde die Anzahl an Kopien der Amplifikate, die beide A- und P1-Adaptoren enthielten, mit Hilfe des KAPA Library Quantification IonTorrent Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt.

Eine DNA-Bibliothek wurde durch Vereinigen äquimolarer Konzentrationen aller Adaptermarkierten Amplikons erstellt und anschließend durch isotherme Amplifikation mit dem Ion TM 520/530 ExT-Kit-Chef Kit auf dem IonChef-Instrument (Thermo Fisher Scientific, Darmstadt, Deutschland) vollautomatisch re-amplifiziert. Der so hergestellte Pool der Sequenzbibliotheken wurde danach mit Hilfe des Ion Torrent TM GeneStudio S5 (Thermo Fisher Scientific, Darmstadt, Deutschland) sequenziert.

2.4.4 Zahnmedizinische Untersuchung / Datenerhebung

Die zahnmedizinischen Untersuchungen fanden zu den Zeitpunkten 1, 4 und 5 statt. Es wurden jeweils der Zahnstatus, sowie Zahn- und Parodontium-spezifische Parameter – höchste Sondierungstiefe, Approximalraum Plaque Index (API), Papillen Blutungs Index (PBI) – erhoben. Darüber hinaus wurden intraorale Aufnahmen der Bezahnung und Mundschleimhaut angefertigt, um die Mundsituation zu visualisieren. Ein vor Einschluss in die Studie angefertigtes Orthopantomogramm wurde in die Befundung mit einbezogen.

Für die zahnmedizinische Datenerhebung wurden nur bezahnte Patienten untersucht. Zum Zeitpunkt 1 konnten bei 18, zum Zeitpunkt 4 bei 7 und zum Zeitpunkt 5 bei 4 Patienten Daten erhoben werden. Um ein einheitlich reproduzierbares Ergebnis zu erhalten, wurden sämtliche Befunderhebungen von einem in klinischen Studien erfahrener Zahnarzt der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie durchgeführt.

Zahnanzahl

Die Anzahl der Zähne wurde anhand des Zahnstatus bestimmt. Hierbei wurden auch die Weisheitszähne miteinbezogen.

DMFT-Index

Der DMFT wurde anhand des zahnmedizinischen Befundes bestimmt.

Der Index bestimmt die Anzahl kariöser, fehlender oder gefüllter Zähne und quantifiziert so den Gesundheitszustand des Patientengebisses. Der Index setzt sich zusammen aus decayed (D), missing (M), filled (F) teeth (T). Alle Zähne bis auf die Weisheitszähne fließen in die Bewertung ein, d.h. dass Werte zwischen 0 und 28 beim DMFT erreicht werden können, wobei niedrigere Werte ein gesünderes Gebiss widerspiegeln sollen. (102)

API

Bei dem Approximalraum-Plaque-Index (API) nach Lange handelt es sich um einen dichotomen Index, welcher das Vorhandensein von Plaque in den Interdentalräumen evaluiert. Die Messungen erfolgen hierbei unter Zuhilfenahme einer zahnärztlichen Sonde im ersten und dritten Quadranten von oral und im zweiten und vierten Quadranten von vestibulär. Der Index wird aus der Summe der positiven Plaquemessungen dividiert durch die Summe aller Approximalraummesspunkte mal 100% berechnet. Ein Wert unter 25% ist als optimal definiert

und somit erstrebenswert. Mit dem API kann der Befall der Zähne mit mikrobiellen Belägen erfasst werden und eine Beurteilung der kurzfristigen Mundhygiene erfolgen. (103)

PBI

Der Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann (104) ist ein gradueller Index, welcher die Intensität der Blutung aus den Interdentalräumen erfasst und somit Rückschlüsse auf den Grad der Entzündung zulässt. Mithilfe einer Parodontalsonde wird jeweils der mesiale und distale Sulkus von der Basis bis zur Spitze der Papille ausgestrichen und 20-30 Sekunden gewartet. Es werden hierbei 5 Grade, von 0 bis 4, unterschieden. Die Einteilung der Grade ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Der PBI ist durch die Summe der Indexwerte dividiert durch die Summe der sondierten Papillen mal 4 zu errechnen.

Der PBI dient zur Kontrolle der mittelfristigen Mundhygiene und kann Aufschlüsse über Entzündungsgeschehen im Zahnfleisch (Gingivitis) geben.

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Keine Blutung	Einzelner Blutpunkt	Blutlinie oder mehrere Blutpunkte	Interdentales Dreieck mit Blut gefüllt	Starke Blutung, Blutung fließt über den Zahn und Gingiva

Tabelle 4: Papillenblutungsindex

2.4.5 Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (OHIP-G 14)

Das Oral Health Impact Profile OHIP ist ein Fragebogen, welcher zur Beurteilung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird. Die ursprüngliche Version des Fragebogens besteht aus 49 Fragen zur Selbstevaluation, die auf Aussagen aus einer Befragung von zahnmedizinischen Patienten basieren. (105)

Bei OHIP-G 14 handelt es sich um eine deutschsprachige Version mit 14 Fragen. Diese decken die vier Teilgebiete Funktionseinschränkungen des Kauystems, orofaziale Schmerzen, dentofaziale Ästhetik und psychosozialer Einfluss der Mundgesundheit ab. Die Antwortmöglichkeiten liegen auf einer Likert Skala zwischen 0 = „nie“ und 4 = „sehr oft“. Zur

Auswertung werden alle Zahlenwerte addiert, wodurch sich ein maximaler Zahlenwert von 56 ergibt, welcher auf eine reduzierte mundgesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist. (106) Die Patienten erhielten zu den Zeitpunkten 1, 4 und 5 jeweils einen Fragebogen zur Mundgesundheit, welcher das subjektive Erleben der Mundgesundheit und der damit verbundenen Lebensqualität beschreiben sollte. Zum Zeitpunkt 1 wurden bei 33, zum Zeitpunkt 4 bei 16 und zum Zeitpunkt 5 bei 7 Patienten Daten erhoben.

2.4.6 Datenschutz

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte pseudonymisiert. Die klinikinterne Verarbeitung und Zuordnung erfolgten mithilfe von Pseudonymen oder automatisch generierten Nummern. Die Patienten wurden über die Verwendung Ihrer Daten vor Studieneinschluss aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständnis- und Datenschutzerklärung.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der sialochemischen, zahnmedizinischen und durch den OHIP-14 Fragebogen gewonnenen Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 26 (MacOS). Für die deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung getestet. Anschließend wurde die Signifikanz der Ergebnisse mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests ermittelt. Als statistisch signifikant galten alle Werte mit einem p-Wert von kleiner 0,05.

Die statistische Auswertung der mikrobiologischen Ergebnisse erfolgte separat am Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg.

Bioinformatische Analyse der 16S-Amplikon-Sequenzdaten

Die Signalverarbeitung und das Base-Calling wurden ohne Qualitätsfilterung der 3'-Enden der erhaltenen DNA-Sequenzen mit der Torrent Suite Software Version 5.12 durchgeführt. Amplifikationsprimer- und Adaptersequenzen sowie DNA-Sequenzen mit einer durchschnittlichen Qualität unter 15 (Phred Score) wurden mit Cutadapt 1.16 aus verarbeiteten Reads entfernt. Basen geringer Qualität wurden von 3'-Enden in einem Sliding- Window-

Ansatz mit Trimmomatic Version 0.9 mit einem Qualitäts-Cutoff von 15 und einem Mindestlängen-Cutoff von 250 Basen entfernt. Das Aufteilen der Sequenzen anhand des enthaltenen DNA-Barcodes (Demultiplexing) wurde mit Cutadapt durchgeführt, wobei keine Abweichung zum verwendeten Barcode zugelassen wurde.

Weitere Analysen erfolgten in R v4.0. Hier wurden die Reads der einzelnen Proben weiterverarbeitet und mit der dada2 v1.16-Pipeline entrauscht. Dabei wurde vor dem Poolen von Reads die Einstellung: Homopolymer-Gap-Penalty von -1 angewendet, sowie einmalig vorhandene DNA-Sequenzen (Singletons) beibehalten. Ausschließlich die Sequenzen, bei denen maximal 5 Fehler zu erwarten waren, wurden weiteren Analysen unterzogen.

Für die taxonomische Klassifizierung aller erkannten Amplikonsequenzvarianten (ASV) kam der IDTAXA- Algorithmus des DECIPHER v 2.18 Package unter Verwendung der SILVA 138 release 16S rRNA-Referenzdatenbank zum Einsatz. Das Phyloseq v1.34 Package wurde zur Berechnung von Alpha-Diversitätsmaßen und Hauptkoordinatenanalysen basierend auf gewichteten und ungewichteten UniFrac-Distanzen verwendet.

Die Analyse der Unterschiede der Beta- Diversität zwischen den Gruppen erfolgte durch PERMANOVA (permutative multivariate Varianzanalyse). Unterschiede der Bakterienlast und der Alpha-Diversität zwischen den Gruppen wurden auf Signifikanz mittels Kruskal-Wallis-Test getestet. Die relativen Häufigkeiten der bakteriellen Taxa wurden durch lineare Diskriminanzanalyse (LDA) mit dem MicrobiotaProcess-Paket unter Anwendung eines Alpha Index-Grenzwerts von 0,01 differentiell analysiert.

Die Erstellung der Grafiken der mikrobiologischen Auswertung erfolgte mit den R-Paketen ggpubr v0.4 und ggplot2 3.3.5.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Studienpopulation bestand aus 36 Personen mit Tumoren im Kopf- Hals Bereich. Davon waren 22,2% weiblichen (n=8/36) und 77,8% männlichen Geschlechts (n=28/36).

Die rekrutierten Patienten waren zwischen 31 und 81 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 63,28 Jahre, das Medianalter 63,40 Jahre.

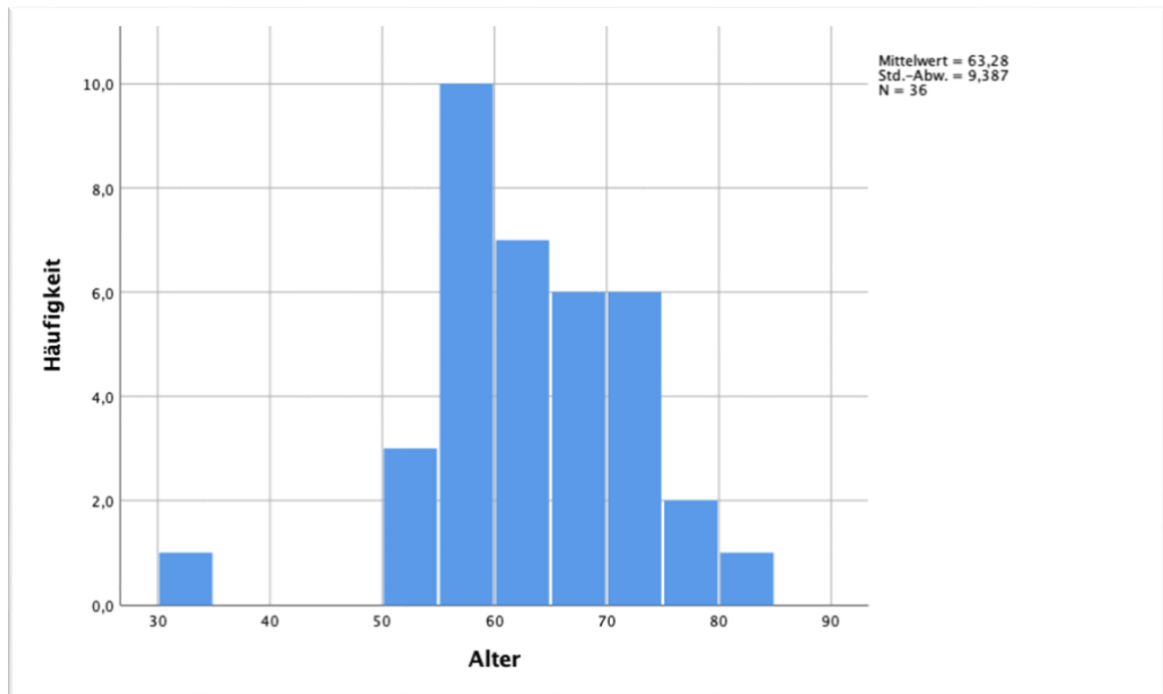


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten

3.1.2 Tumorlokalisierung

25 % (n=9/36) der Tumoren waren alleinig im Larynx lokalisiert, gefolgt von den Lokalisationen Oropharynx mit 22,2 % (n=8/36) und Hypopharynx 16,7 % (n=6/36). Bei 13,9 % (n=5/36) handelte es sich um Mehretagen-Karzinome.

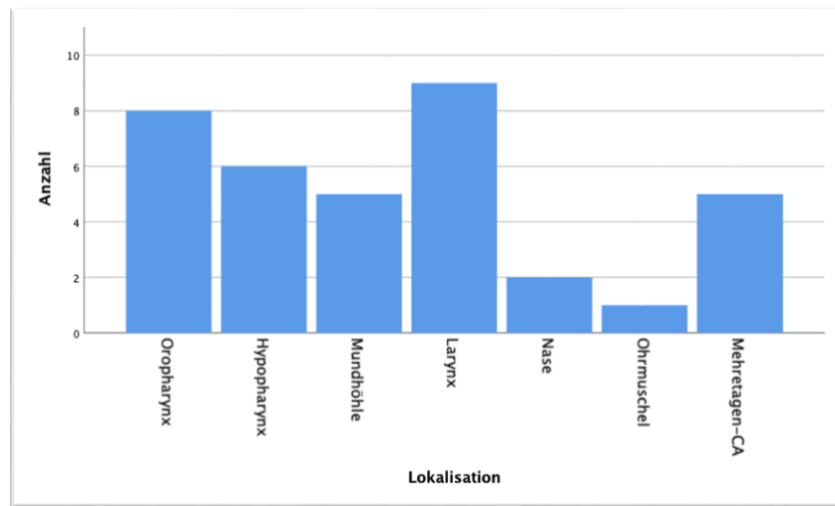


Abbildung 3: Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Oropharynx	8	22,2
Hypopharynx	6	16,7
Mundhöhle	5	13,9
Larynx	9	25,0
Nase	2	5,6
Ohrmuschel	1	2,8
Mehretagen-CA	5	13,9
Gesamt	36	100,0

Tabelle 5: Absolute und prozentuale Anzahl der Tumorlokalisierung bei den Studienteilnehmern

3.1.3 TNM-Klassifizierung

Die Studienteilnehmer wurden überwiegend aufgrund von Tumoren in fortgeschrittenen Stadien der Ausbreitung therapiert. Der Status T4 war innerhalb des Patientenkollektivs mit 47,2 % (n=17/36) am häufigsten. Bei 38,9 % (n=14/36) der Patienten lag ein Status T3 vor. Die Status T1 und T2 waren mit 1,8 % (n=1/36) und 11,1 % (n=4/36) respektive etwas seltener innerhalb der Studienpopulation.

Bei 30,6 % (n=11/36) der Patienten lagen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. Innerhalb der Studienpopulation wurden 8,3 % (n=3/36) in Status N1, 47,2 % (n=17/36) in N2 und 13,9 % (n=5/36) in N3 eingeteilt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung stellte man bei einem Patienten (2,8%, n=1/36) eine Fernmetastase fest.

TNM- Status	Häufigkeit	Prozent
T1	1	2,8
T2	4	11,1
T3	14	38,9
T4	17	47,2
Gesamt	36	100,0
	Häufigkeit	Prozent
N0	11	30,6
N1	3	8,3
N2	17	47,2
N3	5	13,9
Gesamt	36	100,0
	Häufigkeit	Prozent
M0	35	97,2
M1	1	2,8
Gesamt	36	100,0

Tabelle 6: Absolute und prozentuale Häufigkeit von T-, N- und M-Status innerhalb der Studienpopulation

3.1.4 Histologie des Tumorgewebes

Es handelte sich in 97,2 % (n=35/36) der Fälle histologisch um Plattenepithelkarzinome. Die Diagnose des Adenokarzinoms wurde einmal gestellt (2,8 %, n=1/36).

Das Tumorgewebe war bei 58,3 % der Patienten (n=21/36) mäßig (G2) und bei 36,1 % (n=13/36) schlecht (G3) differenziert.

Innerhalb der Studienpopulation gab es ein p16 positives Karzinom (2,8 %, n=1/36).

	Häufigkeit	Prozent
G2	21	58,3
G3	13	36,1
G4	1	2,8
Fehlend	1	2,8
Gesamt	36	100,0

Tabelle 7: Differenzierungsgrad des Tumorgewebes innerhalb der Studienpopulation

	Häufigkeit	Prozent
p16+	1	2,8
p16-	35	97,2
Gesamt	36	100,0

Tabelle 8: p16-Status des Tumorgewebes

	Häufigkeit	Prozent
PECA	35	97,2
Adeno-CA	1	2,8
Gesamt	36	100,0

Tabelle 9: Histologische Klassifikation des Tumorgewebes

3.1.5 Nikotin und Alkohol

Bei 36,1 % (n=13/36) der Patienten wurde der Konsum von Nikotin und bei 22,2 % (n=8/36) ein regelmäßiger Alkoholkonsum anamnestisch erhoben.

		Häufigkeit	Prozent
Nikotin	ja	13	36,1
	nein	23	63,9
	Gesamt	36	100,0
Alkohol	ja	8	22,2
	nein	28	77,8
	Gesamt	36	100,0

Tabelle 10: Nikotin- und Alkoholkonsum innerhalb der Studienpopulation

3.1.6 Therapiemodalitäten und Resektionsstatus

13,9 % (n=5/36) der Patienten erhielten eine alleinige Bestrahlung. 86,1% (n=31/36) wurden multimodal therapiert. Darunter wurden 38,9 % (n=14/36) mit einer primären oder adjuvanten Radiochemotherapie, 22,2 % (n=8/36) mit Induktionstherapie und Radiochemotherapie und 25% (n=9/36) mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt.

	Anzahl	Prozent
Alleinige RT	5	13,9
RCT (primär oder adjuvant)	14	38,9
Induktions-CT und RCT	8	22,2
adjuvante RT	9	25
Gesamt	36	100,0

Tabelle 11: Absolute und prozentuale Anzahl der Therapiemodalitäten innerhalb der Studienpopulation RT= Strahlentherapie, RCT = Radiochemotherapie, Induktions-CT = Induktionstherapie

Insgesamt 11 Patienten erhielten eine adjuvante RT (81,8 %, n=9/11) oder RCT (18,2 %, n=2/11). 81,8 % (n=9/11) der Tumoren wurden R0 und 18,2 % (n=2/11) R1 reseziert. Die zwei Patienten, bei denen der Tumor R1 reseziert wurde, erhielten eine adjuvante RT.

	Häufigkeit	Prozent
R0	9	81,8
R1	2	18,2
Gesamt	11	100,0

Tabelle 12: Absolute und prozentuale Häufigkeit des Resektionsstatus bei Operation

3.1.7 Nebenwirkungen der Therapie

Als Nebenwirkungen wurden bei 58,3 % (n=21/36) der Patienten eine Mukositis, 63,9 % (n=23/36) eine Dysphagie, 33,3 % (n=12/36) eine Xerostomie, 11,1 % (n=4/36) eine Dysgeusie, 8,3 % (n=3/36) ein Soor und 30,6 % (n=11/36) eine Radiodermatitis erfasst. In der Tabelle 13 sind die Schweregrade der Mukositis, Dysphagie, Xerostomie, und Radiodermatitis weiter aufgeschlüsselt. Die beschriebene Gradeinteilung ist analog der Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute. (107)

		Häufigkeit	Prozent
Mukositis	Keine Mukositis	15	41,7
	Grad 1	6	16,7
	Grad 2	4	11,1
	Grad 3	11	30,6
	Gesamt	36	100,0
Dysphagie	Keine Dysphagie	13	36,1
	Grad 1	17	47,2
	Grad 2	2	5,6
	Grad 3	4	11,1
	Gesamt	36	100,0
Xerostomie	Keine Xerostomie	24	66,7
	Grad 1	9	25,0
	Grad 2	3	8,3
	Gesamt	36	100,0
Radiodermatitis	Keine Radiodermatitis	25	69,4
	Grad 1	7	19,4
	Grad 2	3	8,3
	Grad 3	1	2,8
	Gesamt	36	100,0

Tabelle 13: CTCAE Schweregrade der Nebenwirkungen der Bestrahlung

3.1.8 Bestrahlungsdosis

Die Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 60 bis 72 Gy bestrahlt. Die Bestrahlungsdosis betrug im Durchschnitt 68,16 Gy und im Median 69,60 Gy. 10 Patienten erhielten eine postoperative Bestrahlung (60- 66 Gy) und 26 eine primäre Bestrahlung, von denen 2 weniger als 69,6 Gy erhielten.

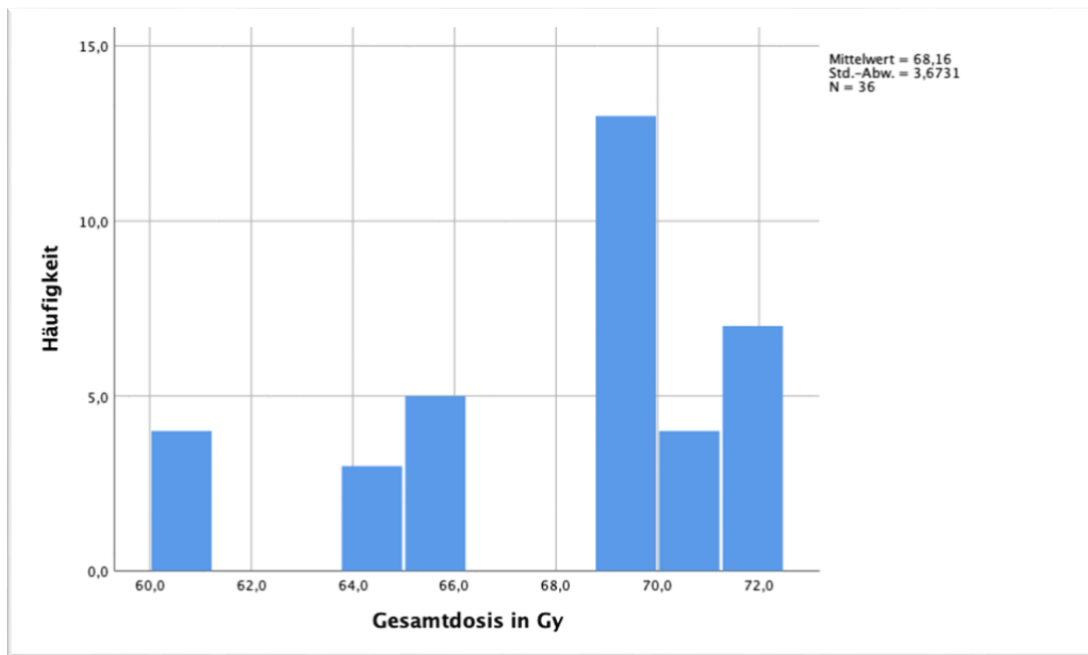


Abbildung 4: Gesamtdosis in Gy

3.1.9 Probenanzahl nach Zeitpunkten

Nicht bei allen Patienten konnten Speichelproben zu allen vier Zeitpunkten entnommen werden. In der Abbildung 5 kommt die Probenanzahl nach Zeitpunkten zur Darstellung. Zum Zeitpunkt 1 wurden bei 36 Patienten Proben entnommen, bei den Zeitpunkten 2 und 3 jeweils 30 und zum Zeitpunkt 4 14. Bei allen eingeschlossenen Patienten waren mindestens 2 Proben vorhanden.

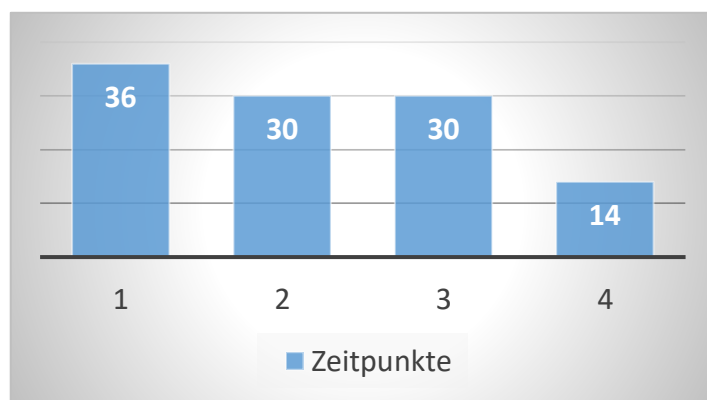


Abbildung 5: Probenanzahl nach Zeitpunkten

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Sialochemische Auswertung

Bei Auswertung der chemischen Speichelparameter ließ sich beim Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert eine signifikante Veränderung bei den Parametern Albumin, Amylase, Kalium, Magnesium und Phosphat beobachten.

In den Abbildungen 6 – 14 sind die Verläufe der signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Ein signifikanter Anstieg war hierbei bei Albumin beim Vergleich des Zeitpunkts 2 ($p = 0,027$, $n=15$), sowie bei Magnesium beim Zeitpunkt 4 ($p = 0,046$, $n=9$) jeweils mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 1 zu beobachten.

Eine signifikante Reduktion im Vergleich mit dem Ausgangswert war bei den Werten Amylase zum Zeitpunkt 2 ($p = 0,02$, $n=23$), 3 ($p = 0,009$, $n=30$) und 4 ($p = 0,006$, $n=14$), Kalium zum Zeitpunkt 3 ($p = 0,022$, $n=19$), Phosphat zum Zeitpunkt 2 ($p = 0$, $n=16$) und 3 ($p = 0,001$, $n=18$) zu beobachten.

Beim Analyt Natrium konnte ein signifikanter Anstieg ($p = 0,043$, $n=5$) zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 festgestellt werden.

Die Parameter Calcium, Chlorid, Eiweiß, LDH und der pH-Wert veränderten sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

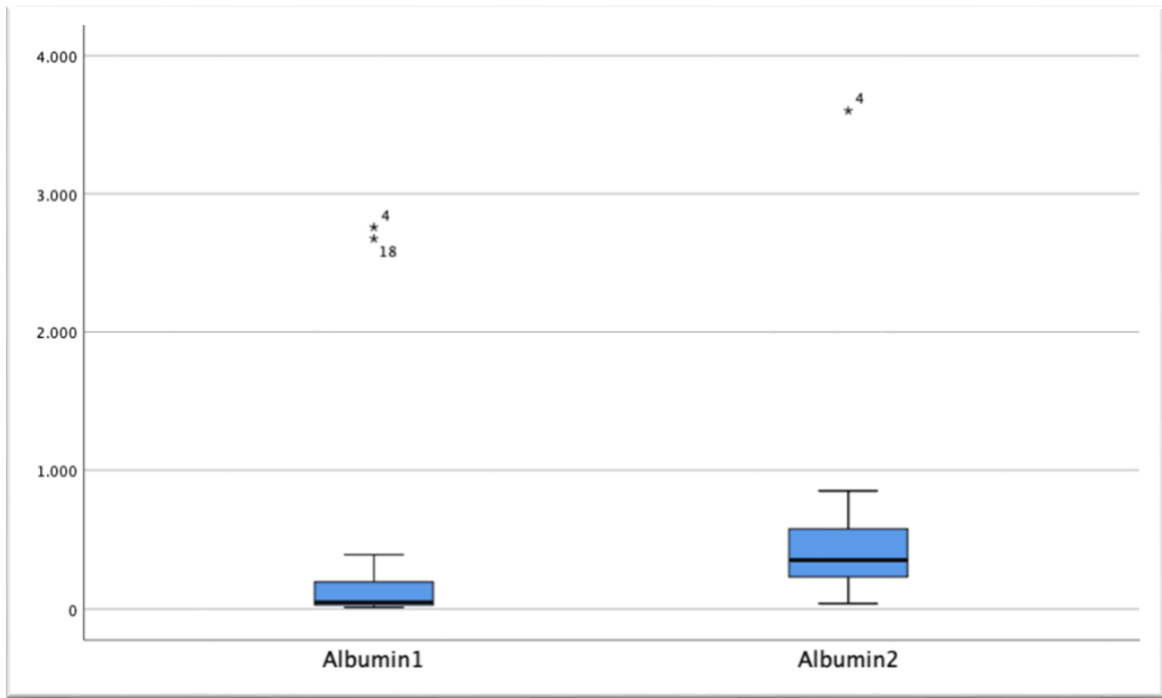


Abbildung 6: signifikanter Anstieg von Albumin zwischen Zeitpunkt 1 und 2

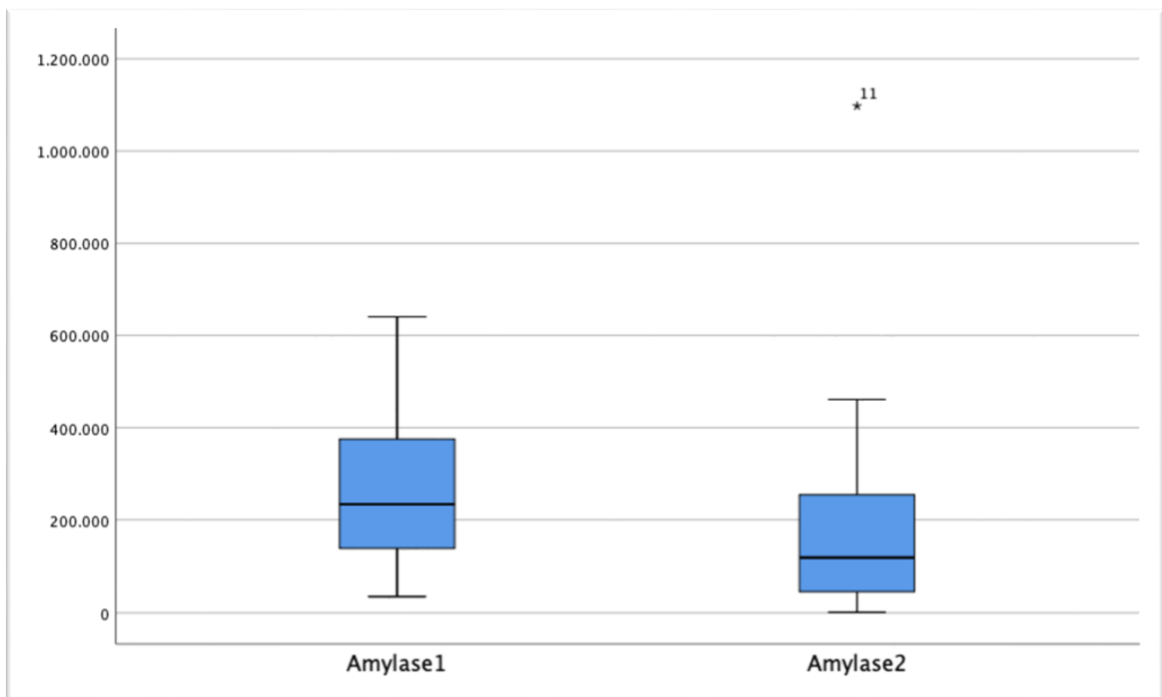


Abbildung 7: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 2

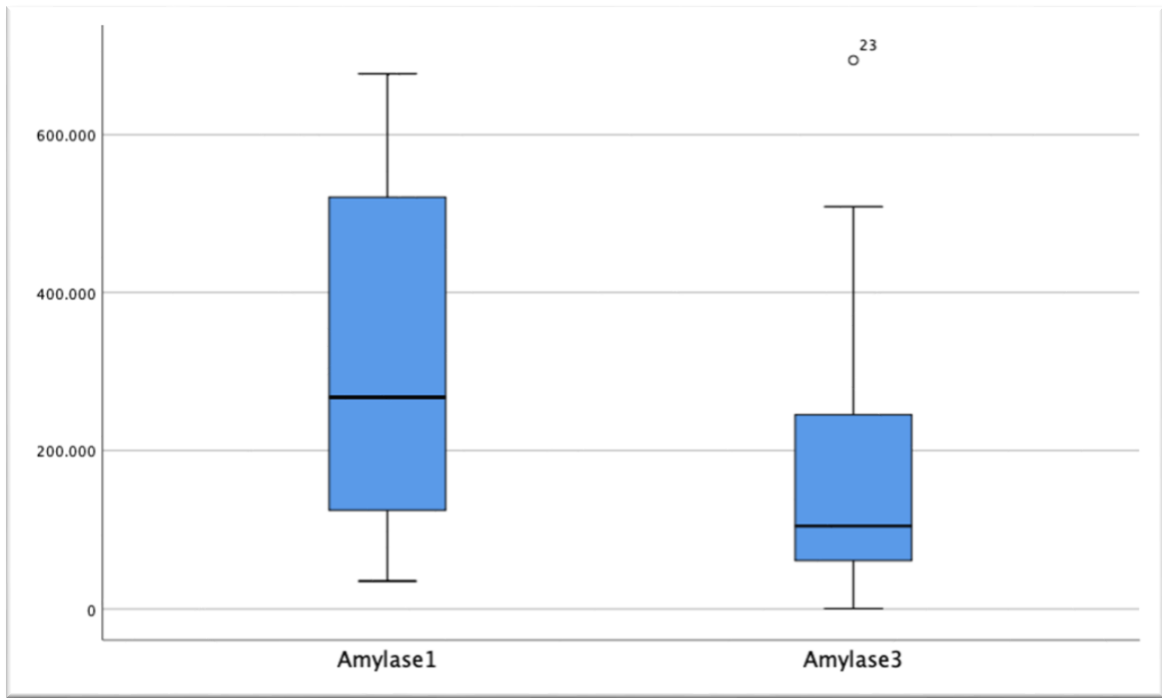


Abbildung 8: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 3

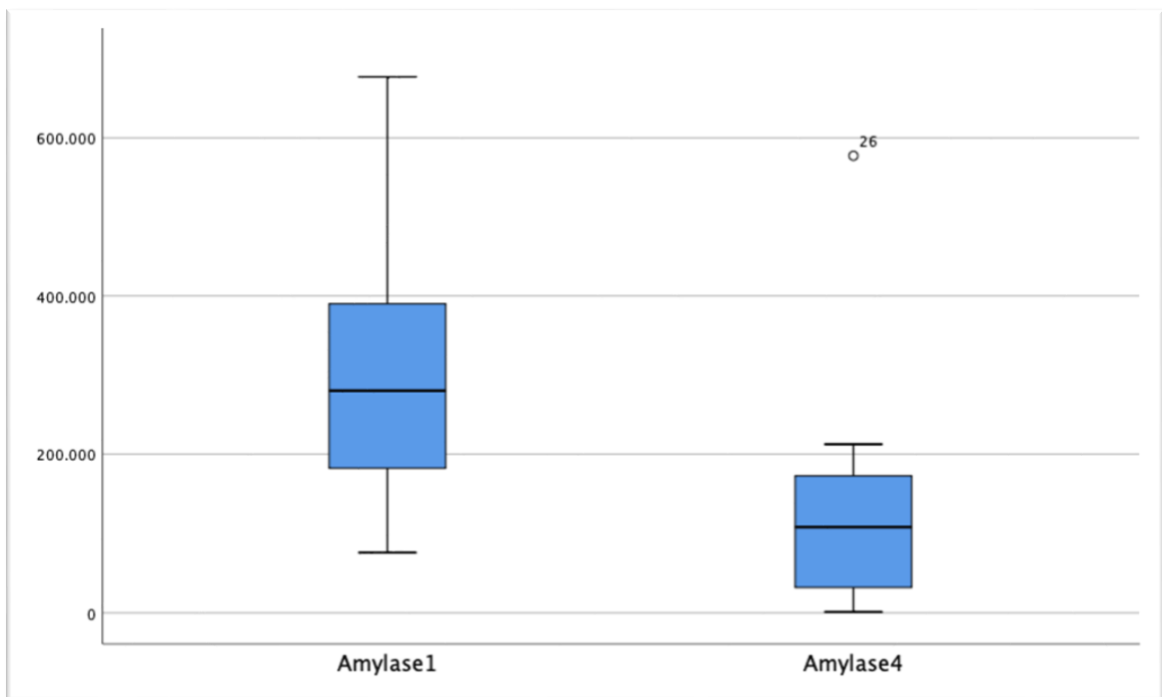


Abbildung 9: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 4

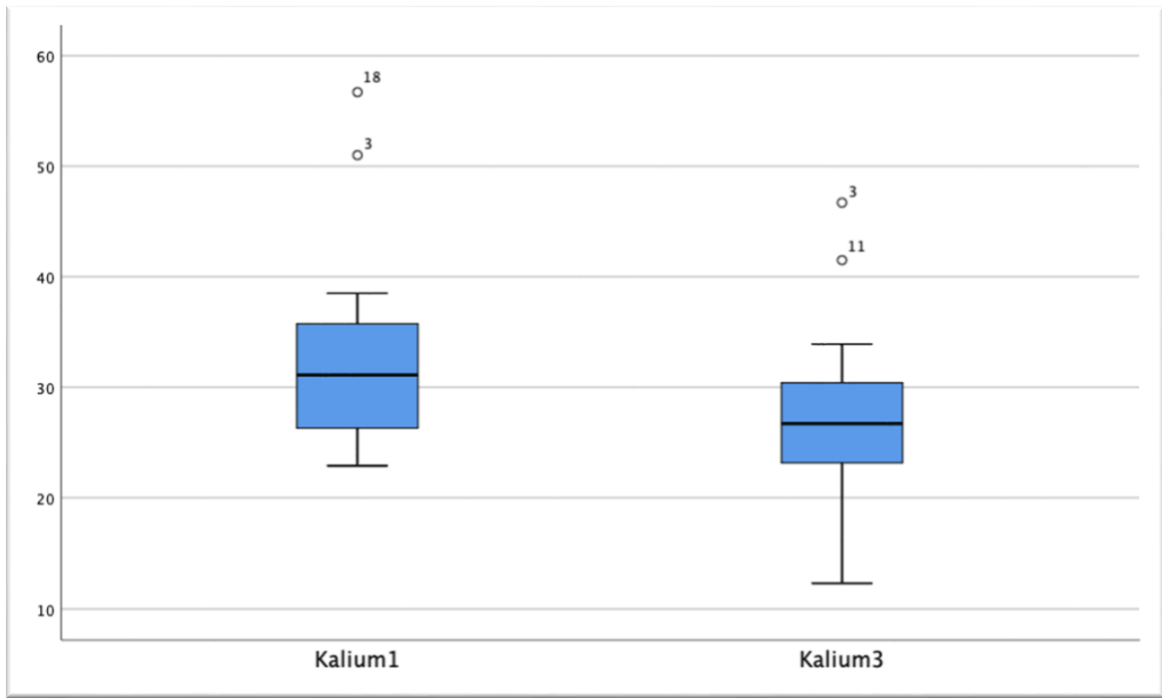


Abbildung 10: signifikanter Abfall von Kalium zwischen Zeitpunkt 1 und 3

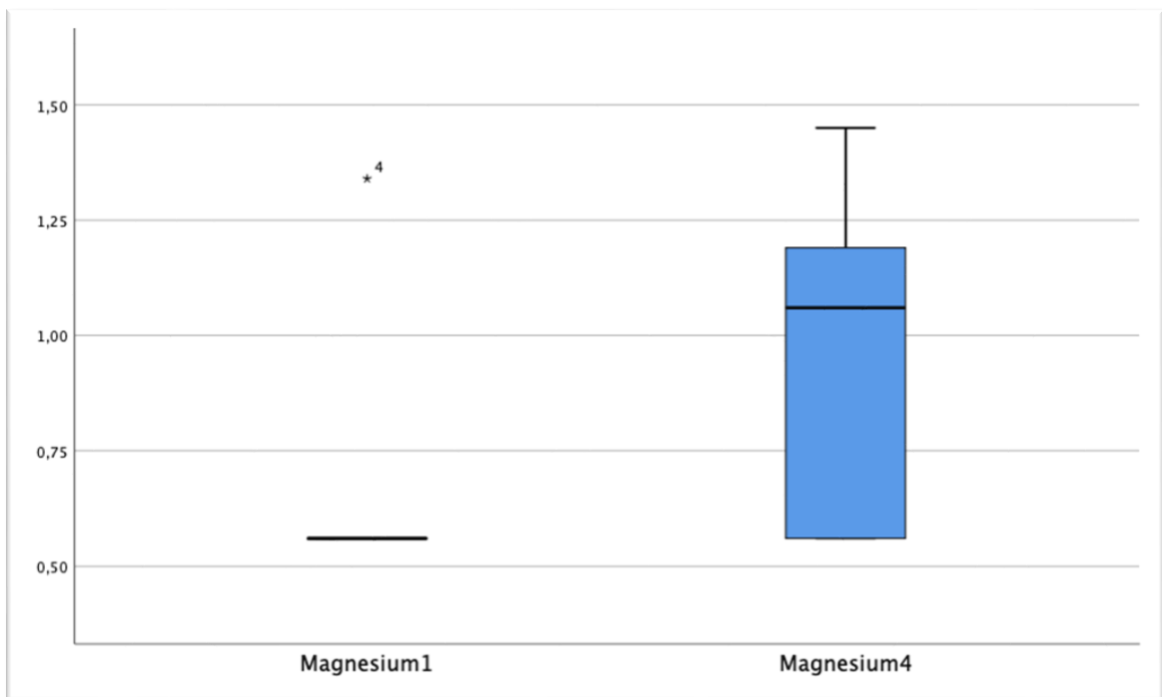


Abbildung 11: signifikanter Anstieg von Magnesium zwischen Zeitpunkt 1 und 4

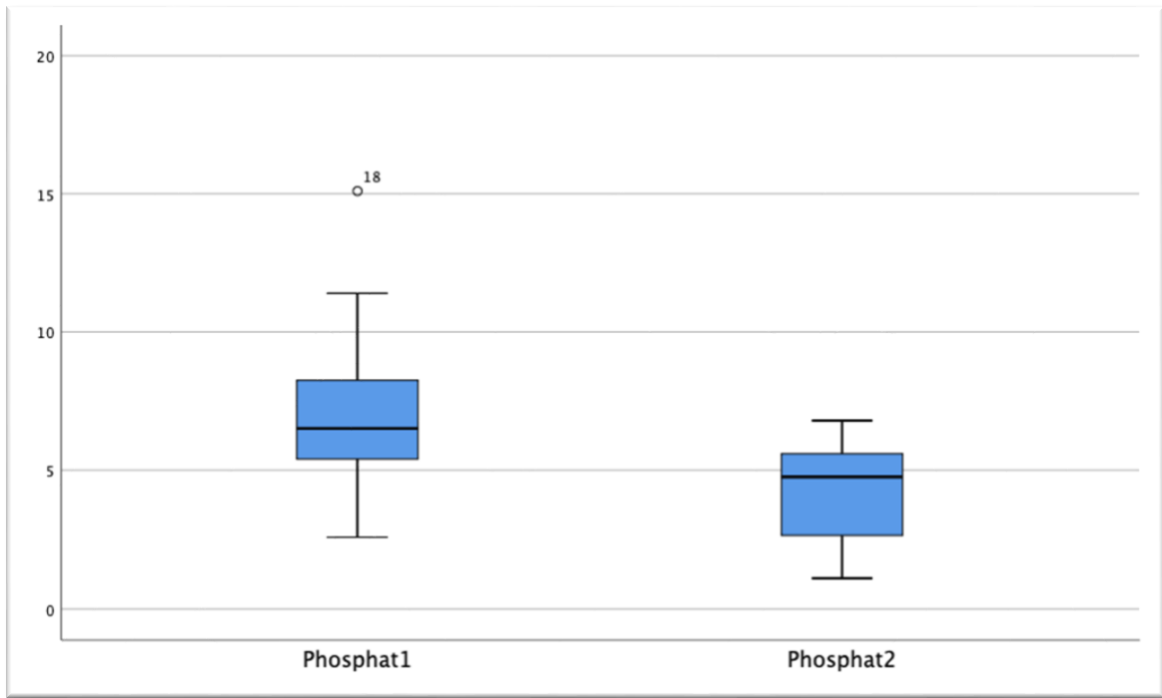


Abbildung 12: signifikanter Abfall von Phosphat zwischen Zeitpunkt 1 und 2

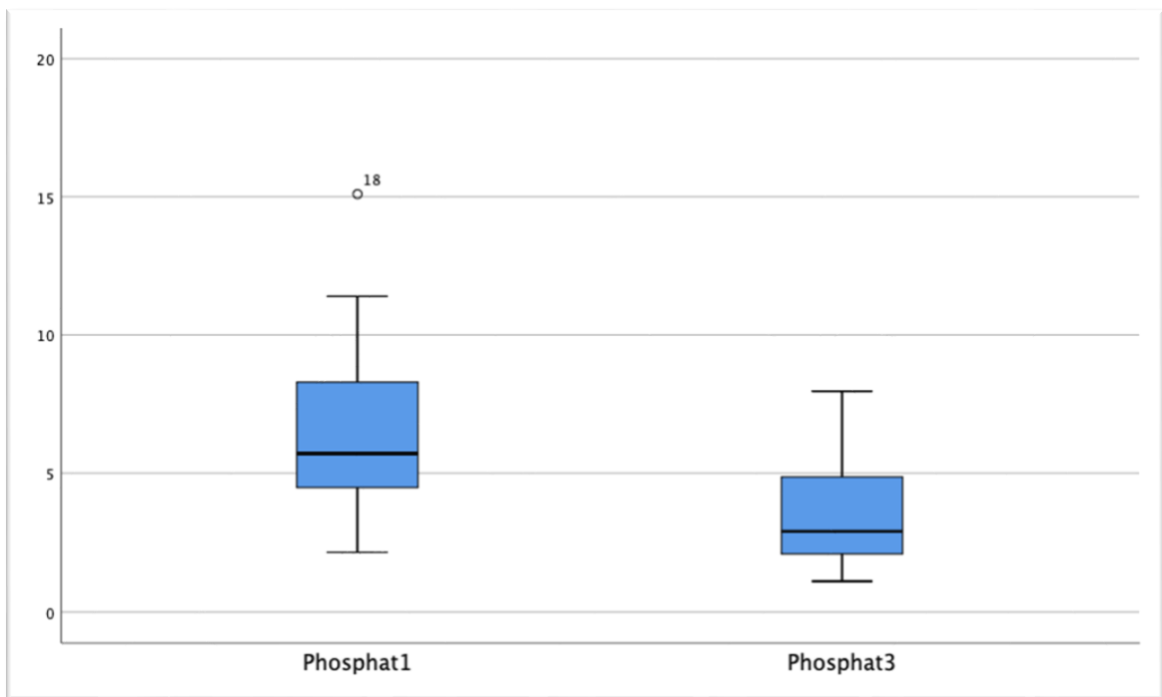


Abbildung 13: signifikanter Abfall von Phosphat zwischen Zeitpunkt 1 und 3

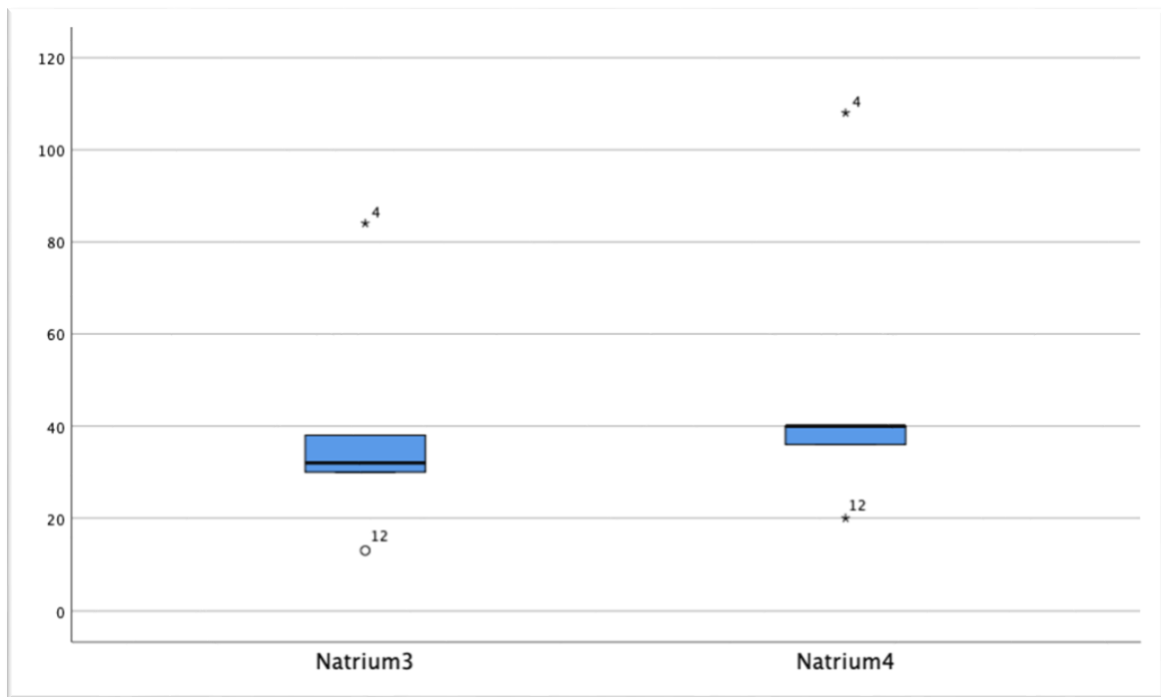


Abbildung 14: signifikanter Anstieg von Natrium zwischen Zeitpunkt 3 und 4

3.2.2 Auswertung der zahnmedizinischen Parameter

Die zahnmedizinischen Parameter wurden insgesamt dreimal erhoben. Es wurden die Ergebnisse zu den Zeitpunkten 4 und 5 mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 1 verglichen. Über den beobachteten Zeitraum ließ sich keine signifikante Veränderung des API, PBI, DMFT, der Zahnanzahl, sowie der maximalen und durchschnittlichen Sondierungstiefe feststellen. Der OHIP-Score veränderte sich ebenfalls nicht signifikant. Die p-Werte waren jeweils größer 0,05. Deskriptiv konnten beim OHIP-14-Score und beim API Veränderungen des Medianwertes beobachtet werden.

Der OHIP-14-Score stieg im Vergleich mit dem Ausgangswert vor Bestrahlung um 11,5 bzw. 10 Punkte (Zeitpunkte 4 und 5 respektive), was eine Reduktion der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. In Abbildung 15 ist die Veränderung des Werts zwischen den Zeitpunkten 1 und 4 dargestellt.

Der API, als Maß für die kurzfristige Mundhygiene, erhöhte sich im Vergleich mit dem Ausgangswert im Median um 6,9 zum Zeitpunkt 4 und fiel um 14,4 Punkte zum Zeitpunkt 5.

Es kam so zunächst zu einem leichten Anstieg der interdentalen Plaque und anschließend zu einem Abfall.

Der PBI, welche die längerfristige Mundhygiene beurteilt, zeigte einen leichten Anstieg um 2,3 bzw. 4,65 Punkte zu denselben Zeitpunkten.

In Abbildung 16 sind zwei Patienten vor und nach Bestrahlung exemplarisch verglichen. Patient A hat zum Zeitpunkt 1 ein konservativ versorgtes Gebiss mit Plaque und entzündeter, geröteter Gingiva. Im Rahmen der zahnmedizinischen Sanierung vor Bestrahlungsbeginn wurden ihm ein paar Zähne entfernt. Zum Zeitpunkt 4 ist ein Rückgang der Plaque und der Entzündung zu erkennen. Patient B hat bereits zum Zeitpunkt 1 eine gute Mundhygiene. Beide Kiefer sind prothetisch versorgt. Zum Zeitpunkt 4 lässt sich ein leichter Anstieg der Plaque im Unterkiefer-Frontzahnggebiet erkennen.

Ein deutlicher Trend ist bei Beurteilung der Mundhygiene innerhalb unseres Kollektivs nicht zu erkennen. Die Zahnanzahl, der DMFT, sowie die Sondierungstiefe veränderten sich innerhalb des Beobachtungszeitraums nur minimal.

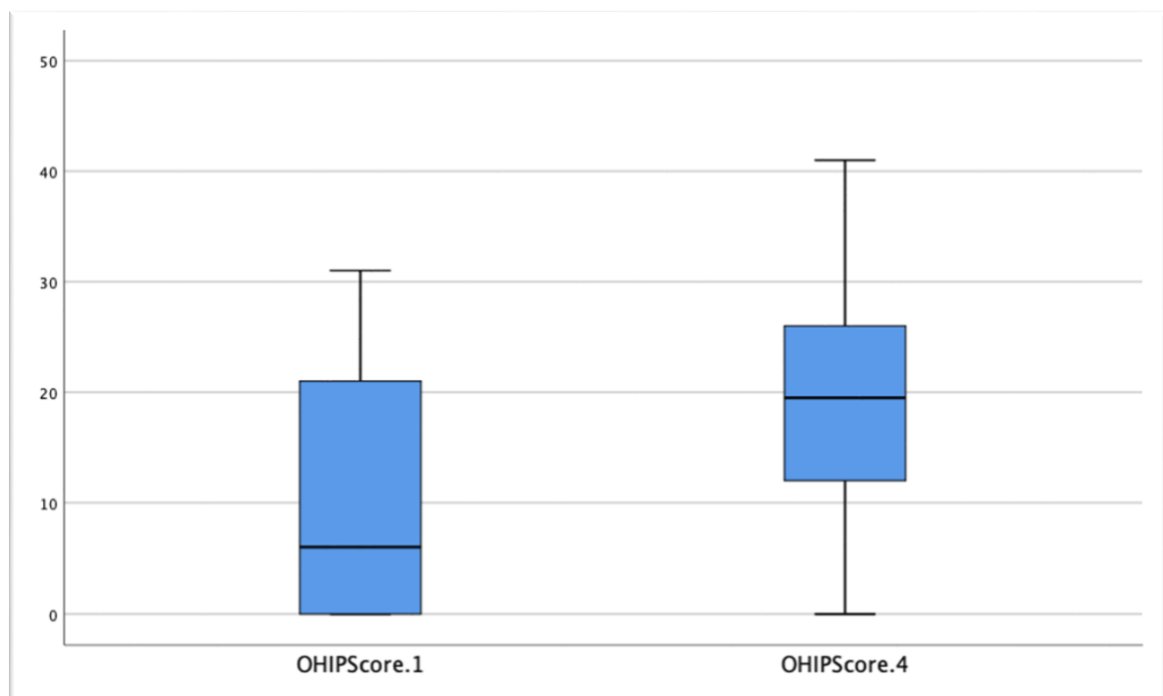


Abbildung 15: OHIP-14-Score Anstieg zwischen (1) vor Bestrahlung und (4) 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung

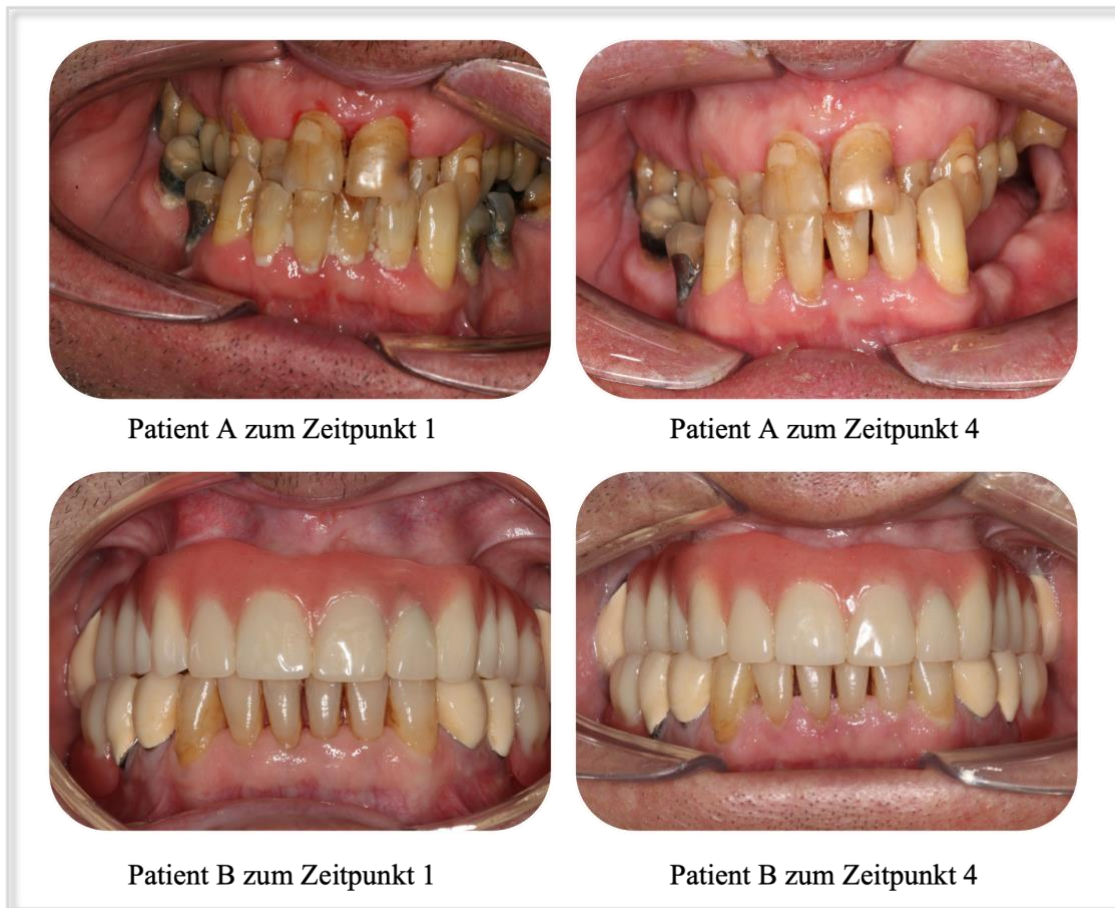


Abbildung 16: exemplarischer Vergleich zweier Patienten zu den Zeitpunkten 1 und 4

3.2.3 Mikrobielle Auswertung des Speichels

Bei der Auswertung des Speichelmikrobioms wurden die Zeitpunkte 1 bis 4 miteinbezogen. Eine Einteilung der Patienten in Gruppen für Vergleiche erfolgte anhand der Faktoren Antibiotikagabe und Chemotherapie (alleinige RCT, sowie Induktionschemotherapie +RCT).

3.2.3.1 Alpha-Diversität und Bakterienmenge

Primär wurden Vergleiche aller Daten zu den verschiedenen Zeitpunkten angesetzt. Eine signifikante Veränderung der Alpha-Diversität (s. Abbildung 17), als Maß für die Artenvielfalt, konnte nicht beobachtet werden.

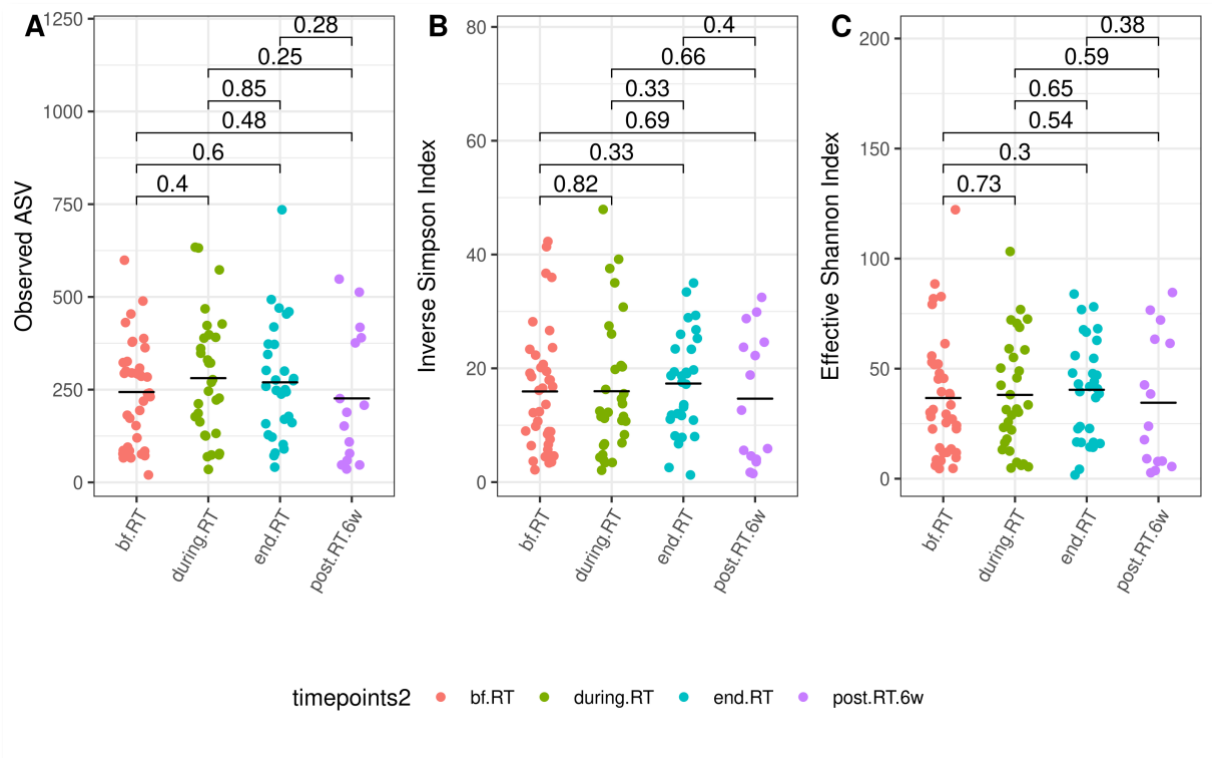


Abbildung 17: Alpha-Diversität, Richness = Observed Amplicon Sequence Variants (ASV), Inverse Simpson Diversity Index, Effective Shannon Diversity Index

Die Bakterienmenge wurde anhand der Anzahl an 16S rDNA Kopien pro Milliliter erfasst. Abbildung 18 zeigt die Veränderung der Bakterienmenge über die vier Beobachtungszeitpunkte hinweg. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme bei Vergleich von den Werten zum Zeitpunkt 2 ($p=0,035$) und 3 ($p=0,0067$) im Vergleich mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 1. Keine signifikante Änderung der Bakterienmenge zeigte sich beim Vergleich vom Wert zum Zeitpunkt 4 mit dem vom Zeitpunkt 1 ($p=0,87$). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Anzahl an Bakterien nach Ende der Bestrahlung wieder an das Ausgangsniveau annähert.

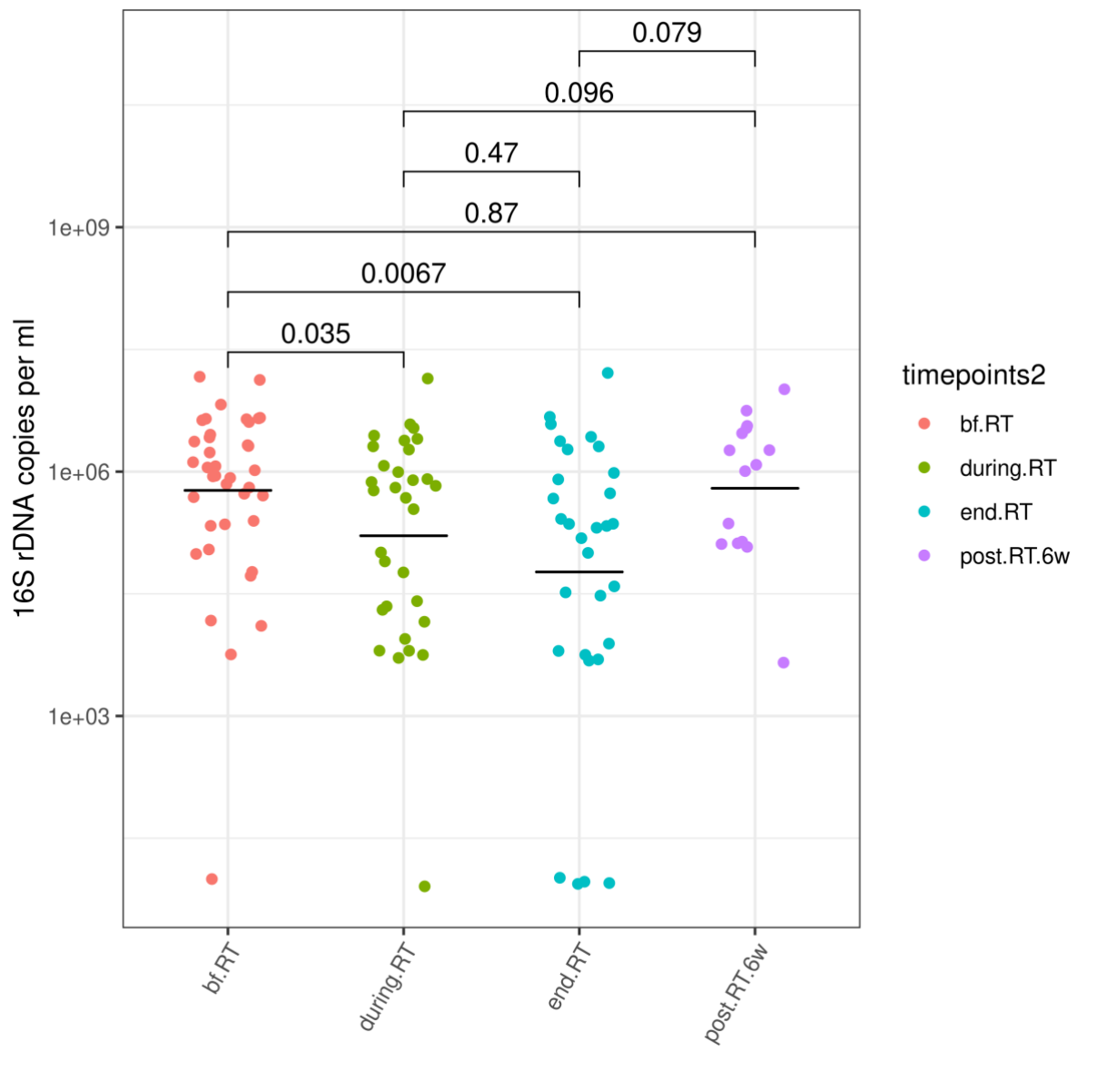


Abbildung 18: Bakterienmenge anhand Anzahl an 16S rDNA Kopien

3.2.3.2 Beta-Diversität

Basierend auf den Distanzmaßen der gewichteten UniFrac Entfernungsmetrik können Unterschiede in der Bakterienzusammensetzung zwischen den Gruppen abgeleitet werden. Dabei wird die Distanz auf der Basis aller in den Proben detektierten Bakterienspezies und ihrer phylogenetischen Verwandtschaft errechnet. In Abbildung 19 sind diese Distanzen visuell dargestellt. Eine signifikante Änderung der Beta-Diversität konnte bei der gewichteten

Entfernungsmetrik beim Vergleich von den Werten während (Zeitpunkt 2, adjusted $p= 0,006$), zum Ende (Zeitpunkt 3, adjusted $p= 0,006$) und 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung (Zeitpunkt 4, adjusted $p= 0,018$) mit dem Ausgangswert vor Bestrahlung (Zeitpunkt 1) festgestellt werden. Keine Signifikanz konnte dahingegen bei der ungewichteten UniFrac Entfernungsmetrik ermittelt werden. Die Unterschiede zwischen der gewichteten und ungewichteten Entfernungsmetrik ergeben sich aufgrund von Kompositionsveränderungen, da bei der gewichteten die Abundanz der einzelnen Bakterien mitberücksichtigt wird, wohingegen die ungewichtete Analyse nur die An- oder Abwesenheit von Bakterien berücksichtigt.

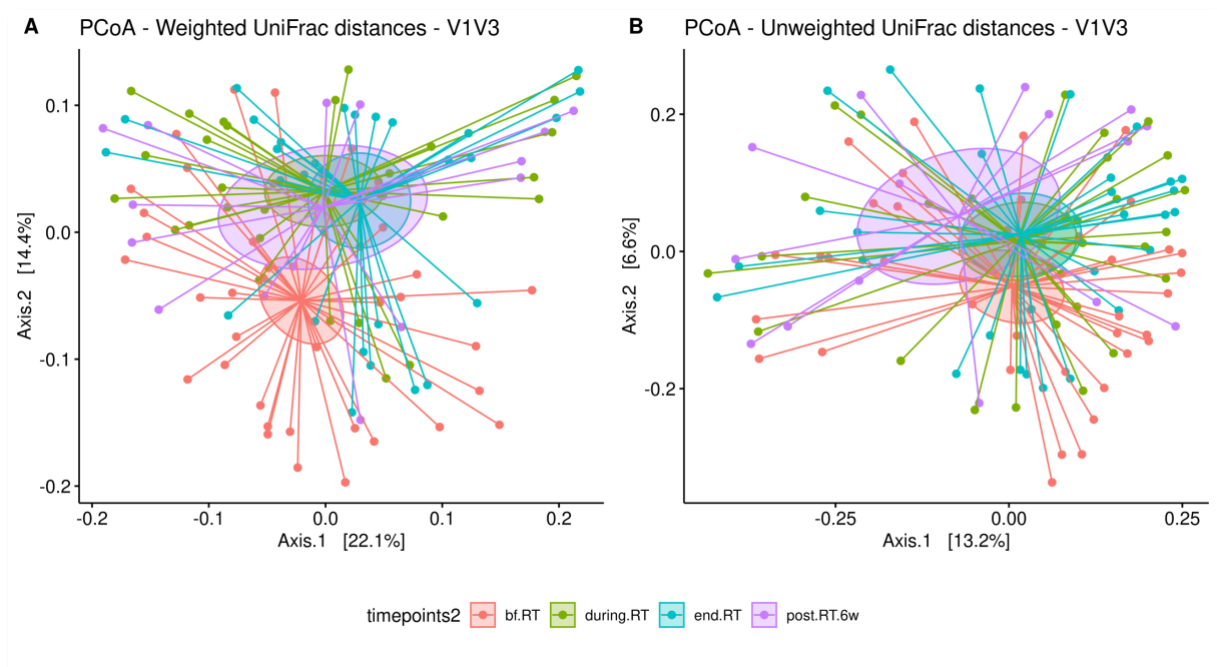


Abbildung 19: Beta-Diversität – Principal Coordinates Analysis (PCoA)

3.2.3.3 Analyse einzelner Genera

Bei der Linearen Diskriminanzanalyse (LDA) wurde die Gattung *Veillonella* als Biomarker für die Gruppe vor Beginn der Bestrahlung identifiziert. Diese Bakteriengattung war in dieser Gruppe vermehrt vorhanden, ging jedoch unter und nach der Bestrahlung signifikant zurück ($p= 0,02$). Die Abbildung 20 zeigt, dass sowohl die Gattung als auch die dazugehörige Familie (*Veillonellaceae*), Ordnung (*Veillonellales-Selenomonadales*) und Klasse (*Negativicutes*) zum

Zeitpunkt 1 (vor Bestrahlung) vermehrt, bzw. zu den restlichen Zeitpunkten reduziert vorhanden sind.

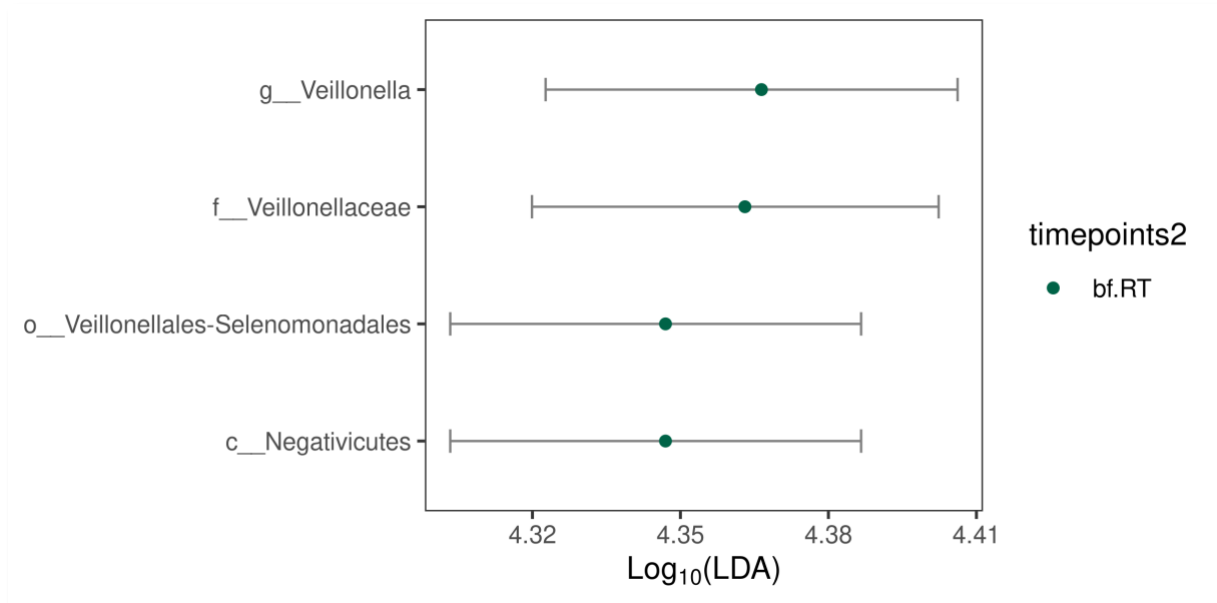


Abbildung 20: Veillonella als Biomarker – Lineare Diskriminanzanalyse

Die Analyse der differentiellen Abundanz mit Hilfe des DESeq2 Algorithmus liefert signifikant ($\text{adjusted } p < 0,05$) unterschiedliche relative Häufigkeiten von Bakteriengattungen in mehreren Gruppen innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein Anstieg ließ sich bei Acidovorax, Acinetobacter, Mycoplasma, Parvinomonas (unidentified), Pseudomonas, Anaeroglobus und Stenotrophomonas beobachten. Die Häufigkeiten der Gattungen Acidovorax, Parvinomonas (unidentified), Anaeroglobus und Stenotrophomonas näherten sich, nach einem Anstieg zu den Zeitpunkten 2 und 3 (unter Bestrahlung), zum Zeitpunkt 4 (6 Wochen nach Ende der Bestrahlung) wieder dem Ausgangsniveau an. Bei Acinetobacter machte sich der Anstieg primär zum Zeitpunkt 2 bemerkbar.

Die Häufigkeiten von Actinomyces, Lachnoanaerobaculum, Oribacterium, Stomatobaculum, sowie Veillonella nahmen im Zuge der Therapie ab. Bis auf Actinomyces und Lachnoanaerobaculum konnte bei diesen Gattungen keine Wiederannäherung an das Ausgangsniveau beobachtet werden. Bei Actinomyces konnte zum Zeitpunkt 2 ein Abfall und zu den Zeitpunkten 3 und 4 ein leichter Anstieg beobachtet werden, wohingegen bei Lachnoanaerobaculum zunächst ein Abfall (Zeitpunkt 2), dann ein Anstieg (Zeitpunkt 3)

gefolgt von einem erneuten Abfall (Zeitpunkt 4) zu beobachten war. Der Abbildung 21 können die genauen Verläufe entnommen werden.

Größere Unterschiede zeigten sich hierbei neben den Veillonellaceae auch bei Parvimonas. Die Anzahl an Parvimonas stieg zu den Zeitpunkten 2 und 3 an und nahm zum Zeitpunkt 4 wieder ab.

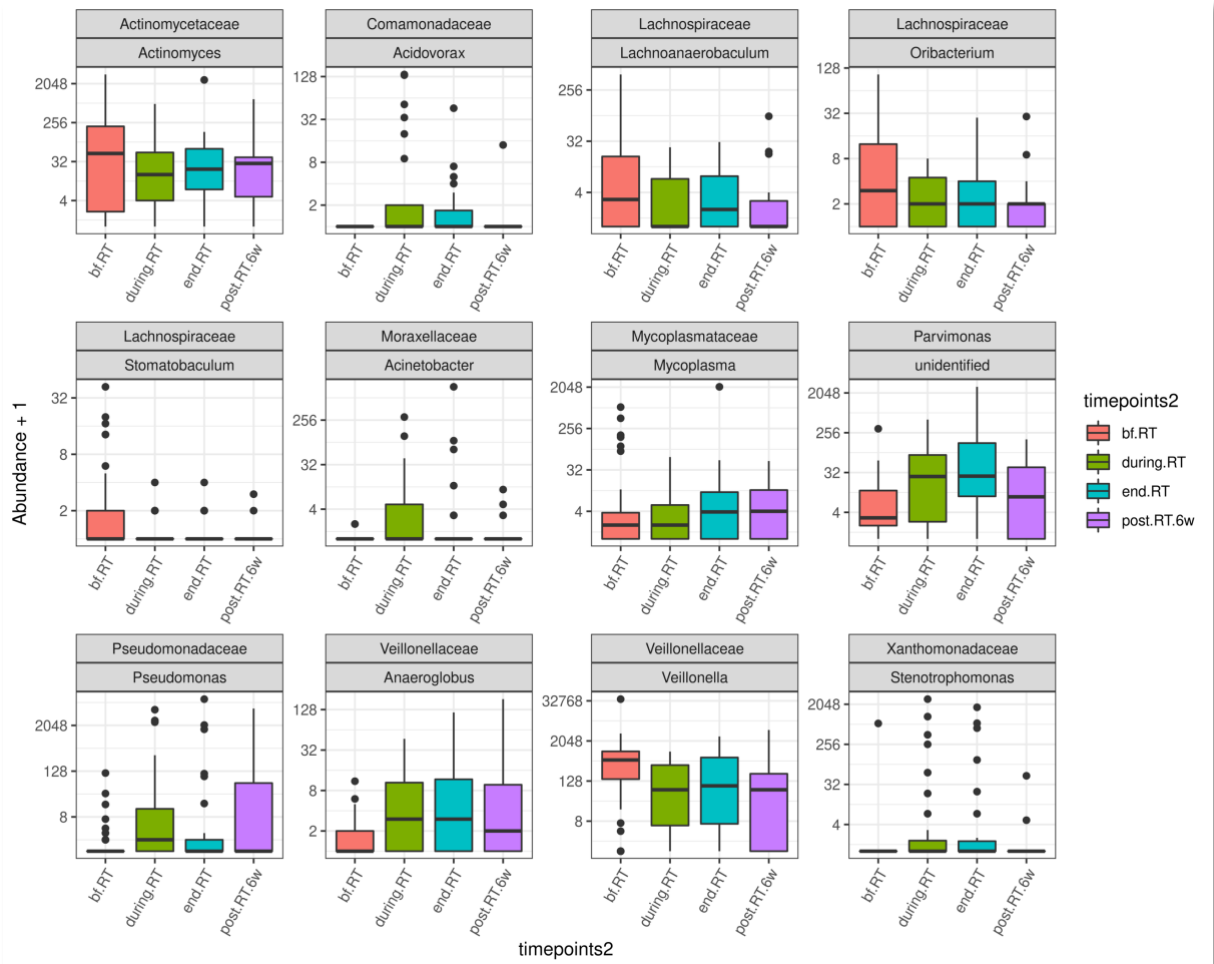


Abbildung 21: DESeq2 Differential Abundance Analysis – Überblick aller Zeitpunkte

3.2.3.4 Gruppenvergleich Radiochemotherapie

Es wurden die Speichelproben von Patienten, die eine alleinige Radiochemotherapie ohne Induktion (n=14/36) erhielten mit denen der Patienten, die diese nicht erhielten (alleinige RT oder OP und RT, n=14/36) verglichen. Patienten, die vor Bestrahlungsbeginn eine Induktionschemotherapie erhielten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. In Abbildung

22 kommt zur Darstellung, dass sich hierbei weder bei der gewichteten UniFrac Entfernungsmetrik (gewichtet nach Abundanz der detektierten Bakterienspezies) noch bei der ungewichteten UniFrac (= Berücksichtigung nur der An- und Abwesenheit von Bakterien) ein signifikanter Unterschied der Beta-Diversität zeigte. Wir konnten somit keinen Unterschied in der Veränderung der mikrobiellen Speichelzusammensetzung zwischen der Gruppe, die eine reguläre Bestrahlung und der Gruppe, die eine Radiochemotherapie erhielt, nachweisen.

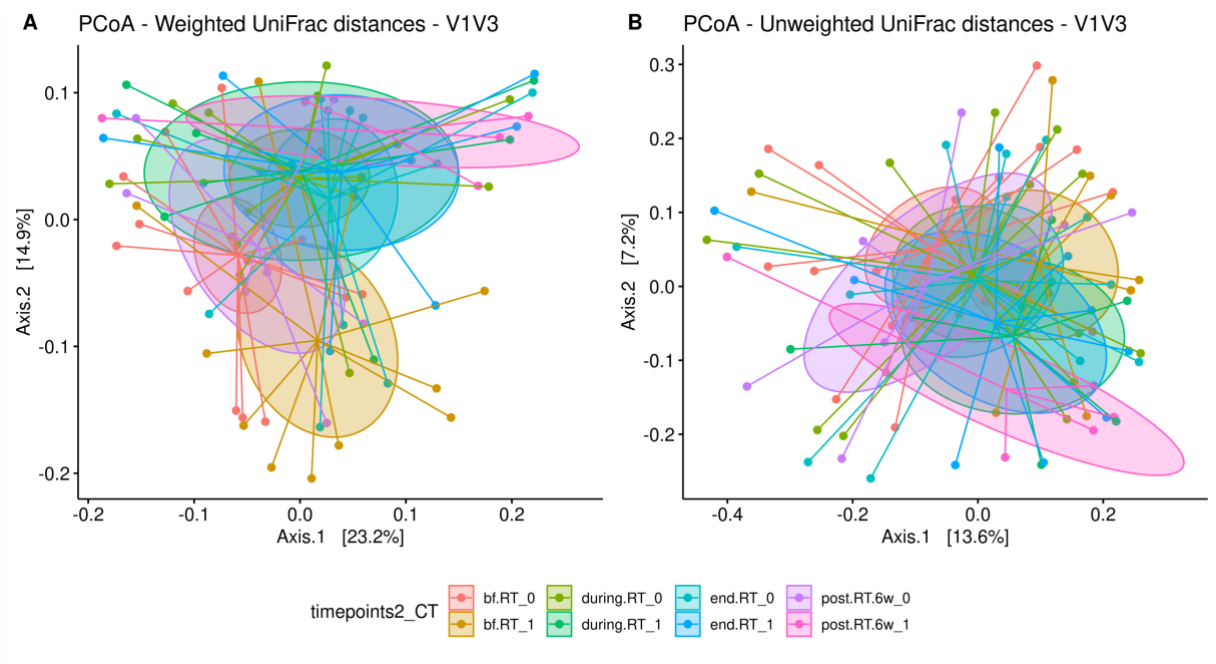


Abbildung 22: Beta-Diversität – Gruppenvergleich RCT, 0 = keine RCT, 1= RCT

3.2.3.5 Gruppenvergleich Antibiotikagabe

Von den 36 Patienten erhielten 2 (5,6%) während der Bestrahlung zusätzlich Antibiotika. Aufgrund der stark unterschiedlichen Gruppengröße sind die Ergebnisse dieser Auswertung nur bedingt aussagekräftig.

Die Bakterienmenge (s. Abbildung 23) unterschied sich zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant ($p=0,6$).

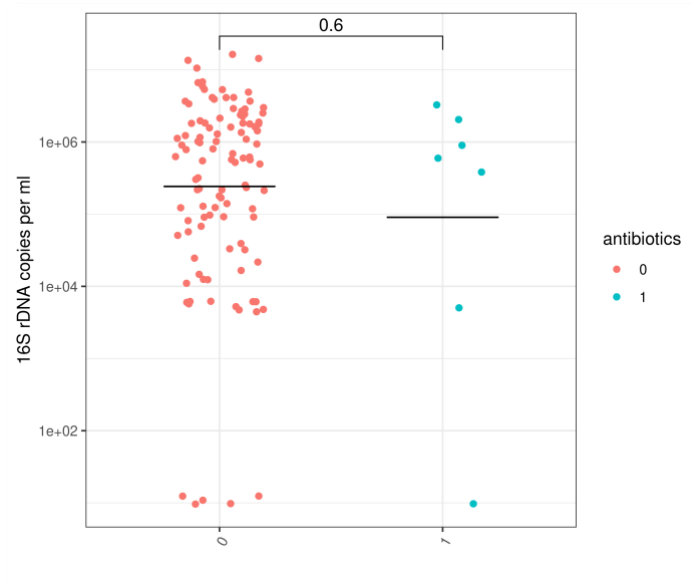


Abbildung 23: Bakterienmenge anhand Anzahl an 16S rDNA Kopien – Gruppenvergleich Antibiotikagabe, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe

Ein signifikanter Unterschied der Alpha-Diversität (s. Abbildung 24) konnte beim Vergleich von Patienten mit und ohne Antibiotikagabe festgestellt werden ($p=0,0015$). Bei Patienten, die antibiotisch behandelt wurden, war die Alpha-Diversität des Speichelmikrobioms geringer.

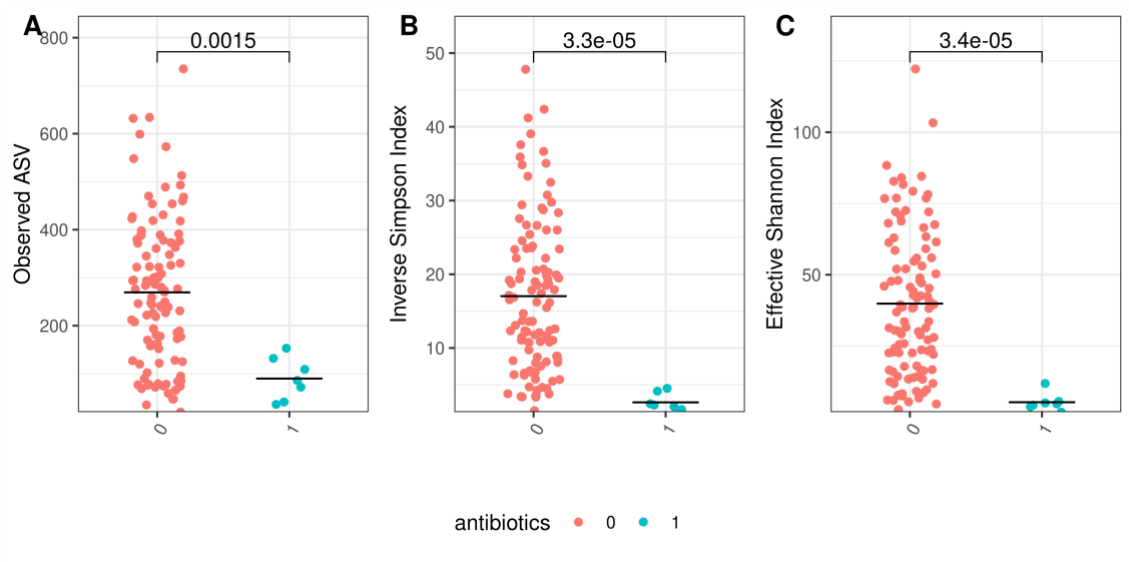


Abbildung 24: Alpha Diversität – Gruppenvergleich Antibiotika, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe

Bei Betrachtung der gewichteten und ungewichteten UniFrac Entfernungsmetrik in Abbildung 25 liegen die Mittelpunkte der Antibiotika-Gruppe in beiden Analysen vom Mittelpunkt (Zentroid) der nicht Antibiotika-Gruppe entfernt. Die Ergebnisse zeigen, dass hierbei nicht nur das Mengenverhältnis, in dem die Bakterien auftreten verschoben ist, sondern auch gewisse Spezies in der antibiotisch behandelten Gruppe nicht vorhanden sind.

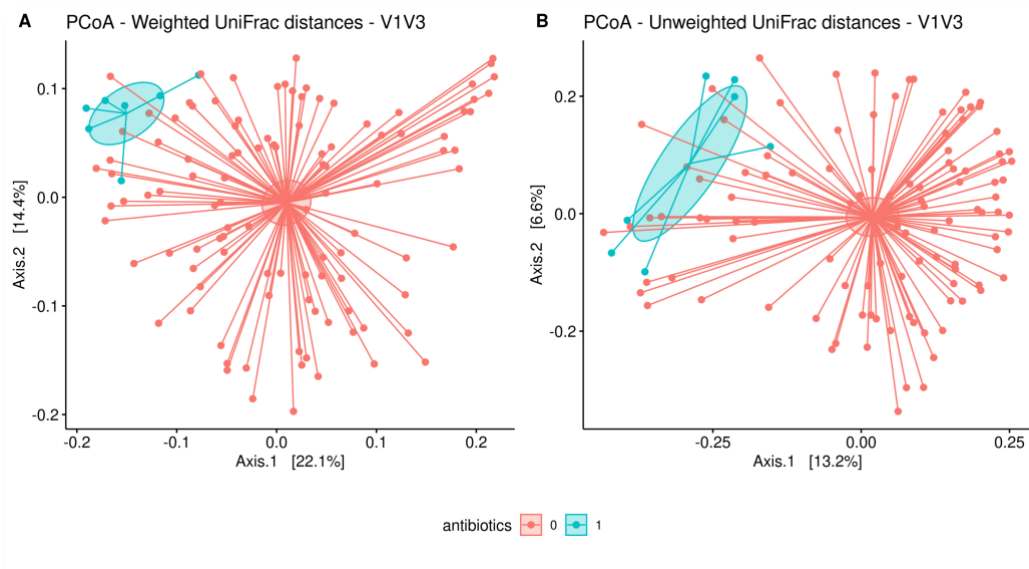


Abbildung 25: Beta-Diversität – Gruppenvergleich Antibiotikagabe, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe

4 Diskussion

4.1 Epidemiologische Beobachtungen

Innerhalb Deutschlands ist ein erhöhtes Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren bei Männern zu beobachten. (7) In der vorliegenden Studie ließ sich dies ebenfalls erfassen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 1:3,5 (8 Frauen, 28 Männer). In der Literatur finden sich Verhältnisse zwischen 1:2 und 1:4. (4,108) Hinsichtlich der Altersverteilung war ein Prävalenzgipfel um das 60 Lebensjahr herum festzustellen mit einem Medianalter von 63,40 Jahren bei Erstdiagnose der Erkrankung. Diese Daten decken sich mit jenen aus dem Krebsregister der Bundesländer (medianes Erkrankungsalter bei 63 Jahren bei Männern und 65 Jahren bei Frauen). (7)

Mundhöhle, Larynx und Pharynx werden auch in weiteren Studien als häufigste Manifestationsorte von Kopf-Hals-Tumoren beschrieben. (4,109) Der Larynx war die am häufigsten auftretende Tumorlokalisation in unserem Patientenkollektiv, gefolgt vom Oropharynx und Hypopharynx.

Es ist daher davon auszugehen, dass das vorliegende Patientenkollektiv eine repräsentative Stichprobe für die vorliegenden Fragestellungen bietet.

4.2 Veränderungen der sialochemischen Speichelzusammensetzung

Ein signifikanter Anstieg war bei Albumin beim Vergleich vom Wert zum Zeitpunkt 2 (während der Bestrahlung, bei 45 Gy) mit dem vom Zeitpunkt 1 zu beobachten. In der Studie von Makkonen et al. wurde ebenfalls eine Erhöhung des Albumingehalts unter Strahlentherapie im Vergleich mit dem Ausgangswert vor Bestrahlung gefunden. Dieser Fund wurde auf einen Austritt von Albumin aus dem Serum oder oralen entzündlichen Läsionen zurückgeführt. (95) Neben der Strahlentherapie ist Speichelalbumin auch bei anderen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, z.B. bei Diabetes oder Immunsuppression, nachweislich erhöht. (110)

Makkonen et al. fand ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und einer abnehmenden Amylase-Konzentration. (95) Dies scheint, zumindest teilweise, durch einen Übertritt des Enzyms ins Serum bedingt zu sein. (96) Die Amylase trägt neben ihrer Funktion bei der Verdauung von Kohlenhydraten auch zur bakteriellen Clearance und der Verhinderung

der Anhaftung von Bakterien an Mundoberflächen bei. Eine verringerte α -Amylase-Aktivität steht im Zusammenhang mit oralen Erkrankungen, eine erhöhte Aktivität ist dahingegen mit einem geringeren Risiko für solche Krankheiten (u.a. Karies und Parodontitis) verbunden. (111) In unserer Studie konnte eine signifikante Reduktion im Vergleich mit dem Ausgangswert (Zeitpunkt 1) bei den Werten Amylase zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 (bei 45 Gy, Ende der Bestrahlung und 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung), sowie Kalium zum Zeitpunkt 3 beobachtet werden.

Ähnliche Ergebnisse können in einer Studie von Chitra et al. gefunden werden, die Veränderung der Speichelparameter während der Bestrahlung diskutiert. Eine Reduktion der alpha-Amylase konnte nach 3 Wochen Bestrahlung festgestellt werden. Nach 6 Wochen konnte hier ebenfalls eine Reduktion der alpha-Amylase, ein Anstieg von Kalium, sowie ein signifikanter Anstieg des pH-Werts ermittelt werden. (112) In weiteren Studien fand im Gegensatz hierzu einen Abfall des pH-Werts beim Vergleich von Speichelproben bei Gesunden und Patienten unter (113) bzw. nach Bestrahlung (114), sowie beim Vergleich des pH-Werts vor und 24 Wochen nach Bestrahlung. (99) In unserer Studie konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums, ähnlich wie in der von Zhang et al. (115), jedoch keine signifikante Veränderung des pH-Werts beobachtet werden. Die mediane Veränderung lag bei allen Beobachtungszeitpunkten im Vergleich mit dem Ausgangswert bei 0. Ein Grund für diese Beobachtung könnte in der unterschiedlichen Methodik und Probenverarbeitung liegen. In den oben genannten Studien wurde eine Messung des pH-Werts direkt im Anschluss an die Probengewinnung durchgeführt, wohingegen bei der vorliegenden die Proben zunächst asserviert wurden.

Die Genauigkeit der pH-Messungen hängt von der Methodik und der Zeit zwischen Sammlung und Analyse ab. Bei längerer Zeit an der Luft, entweicht CO₂ aus der Probe, was den pH-Wert kontinuierlich ansteigen lässt. Die Untersuchungen von Schipper et al. konnten jedoch keine Veränderung des pH-Werts bei Lagerung bei -80 Grad Celsius nachweisen. (116)

Lan et al. fand innerhalb eines Untersuchungszeitraums von 12 Monaten ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderung des pH-Werts. Es wurde, anders als bei unseren Untersuchungen, keine statistisch signifikante Veränderung der Natrium-Konzentration erfasst. In der Studie konnte jedoch ein Abfall der Kalium-Konzentration nach 3, 6 und 12 Monaten, der Calcium-Konzentration nach 3 Monaten, sowie ein Anstieg der Chlorid Konzentration nach

6 und 12 Monaten beobachtet werden. Eine signifikante Änderung der Magnesium-Konzentration fand man dahingegen nicht. Anders als in der vorliegenden Studie wurden hier nur Patienten mit Nasopharynx-Karzinom in Behandlung mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) eingeschlossen. (98) Die Ergebnisse in Hinblick auf Kalium, Calcium, Chlorid und Magnesium konnten in unserer Studie nicht repliziert werden. Die Kalium-Konzentration ist zum Ende der Bestrahlung (Zeitpunkt 3) signifikant erniedrigt, jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied zum Beobachtungszeitpunkt 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung (Zeitpunkt 4). Bei Magnesium konnten wir einen signifikanten Anstieg beim Vergleich vom Wert zum Zeitpunkt 4 mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 1 beobachten. Calcium und Chlorid veränderten sich innerhalb des Beobachtungszeitraums dahingegen statistisch nicht signifikant.

In der Studie von Gupta et al. konnte ein signifikanter Anstieg von Natrium beim Vergleich vom Wert 1,5 Monate nach Ende der Bestrahlung mit dem Ausgangswert vor Bestrahlung beobachtet werden. In der Studie wurde, anders als in unserer, nur der Speichel der Parotis gesammelt. (97) In unserer Studie konnte ein signifikanter Anstieg von Natrium, zwar nicht im Vergleich mit dem Ausgangswert, aber zwischen den Zeitpunkten 3 (zum Ende der Bestrahlung) und 4 (6 Wochen nach Ende der Bestrahlung) festgestellt werden. Natrium, sowie Kalium und Magnesium, scheinen jedoch kaum eine Rolle bei der Entstehung von Karies zu spielen. (117) Bei gesunden Personen erfolgt in den Speicheldrüsenengängen eine Rückresorption von Natrium. Eine mögliche Erklärung für die Erhöhung der Natriumkonzentration im Speichel könnte daher auf eine Abnahme der Natriumrückresorption der strahlengeschädigten Speicheldrüsenengänge zurückzuführen sein. (118,119)

Almstahl et al. konnte eine Reduktion der Phosphat-Konzentration bei Patienten auch noch ein bis zwei Jahre nach Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren nachweisen. Anders als in der vorliegenden Studie, wurden die Werte jedoch mit einer Kontrollgruppe mit normalem Speichelfluss verglichen. (118) Eine signifikante Reduktion der Phosphat-Konzentration war zu den Zeitpunkten 2 und 3 zu beobachten. Phosphate spielen im Speichel unter anderem eine Rolle bei Remineralisierungsvorgängen an der Zahnoberfläche, sowie der Regulation des pH-Werts und der Pufferkapazität. (120) Es besteht nur eine geringe Evidenz für die karieshemmende Wirkung von natürlich vorkommendem Phosphat im Speichel. (117) Ob und welche Effekte eine kurz andauernde Reduktion der Phosphatkonzentration auf den Zahnschmelz hat, ist jedoch bisher nicht wissenschaftlich beschrieben.

4.3 Veränderungen der mikrobiellen Speichelzusammensetzung

Hinsichtlich der Entstehung weiterer Krankheiten ist das orale Mikrobiom von Interesse. Dysbiotische Zustände sind sowohl mit lokalen Erkrankungen wie Parodontitis und Karies, als auch mit systemischen Krankheiten, wie Alzheimer, Endokarditis und Arteriosklerose assoziiert. (121) Veränderungen des oralen Mikrobioms haben somit klinische Relevanz. In der vorliegenden Arbeit konnten klare Zusammenhänge zwischen Veränderungen des Speichelmikrobioms und einer Bestrahlung gezeigt werden. Die Anzahl an wissenschaftlichen Studien der Auswirkungen einer Bestrahlung auf das orale Mikrobiom, konkreter auf das Mikrobiom des Speichels ist begrenzt. Die Studien sind aufgrund ihres kleinen Patientenkollektivs, unterschiedlicher Methodik oder abweichender Fragestellung nur begrenzt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Eine signifikante Änderung der Beta-Diversität konnte in unserer Studie bei der gewichteten Entfernungsmetrik beim Vergleich von den Werten zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 mit dem Ausgangswert vor Bestrahlung (Zeitpunkt 1) festgestellt werden. Diese Veränderung ist auf Kompositionsveränderungen des Speichelmikrobioms zurückzuführen.

Die Alpha-Diversität veränderte sich innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht signifikant. In der Studie von Hou et al., wurden Patienten vor und in jeweils 10 Gy Intervallen während der Bestrahlung untersucht. Innerhalb dieses Untersuchungszeitraums konnte ebenfalls keine signifikante Veränderung der Alpha-Diversität festgestellt werden. (122) Ähnliches wurde von Kumpitsch et al. beschrieben. Der Shannon Diversity Index wies, wie in der vorliegenden Studie, keine signifikante Veränderung nach. (123) Im Gegensatz hierzu wurde in der Studie von Bahig et al. eine Abnahme der Alpha-Diversität beobachtet. Das Patientenkollektiv war jedoch auf HPV-assoziierte Oropharynx Karzinome beschränkt und die Probenentnahme erfolgte durch Abstriche der tumorösen und tumorfreien Areale. (124)

Die Gattung Veillonella konnte in unserer Studie als Biomarker für die Patientengruppe vor Bestrahlung identifiziert werden. Unter und nach Bestrahlung gingen ihre Zahlen signifikant zurück. Dieser Rückgang konnte auch von Kumpitsch et al. beschrieben werden. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Veillonella in den Proben von gesunden Patienten signifikant erhöht war. Kumpitsch et al. konnte weiterhin, ähnlich wie in unseren Untersuchungen, eine signifikante Veränderung der Taxa Lachnoanaerobaculum (Abnahme nach Bestrahlung), Pseudomonas und Acinetobacter (Zunahme nach der Bestrahlung) beobachten. (123) Im

Gegensatz hierzu konnte in der Studie von Hu et al. ein Anstieg von Veillonella beschrieben werden. (125) Jedoch unterscheidet sich diese Studie in dem Aspekt, dass die entnommenen Proben von der supragingivalen Plaque stammen und könnte somit für das konträre Ergebnis ursächlich sein.

Die Veränderungen der mikrobiellen Speichelzusammensetzung, die bei einer Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren auftreten, scheinen sich jedoch nicht direkt auf die Entstehung von Strahlenkaries auszuwirken. Zhang et al. hat untersucht, ob Zusammenhänge zwischen Veränderungen des Speichelmikrobioms und der Entstehung von Strahlenkaries bestehen. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die auftretenden Veränderungen der Speichelfunktion und des Speichelmikrobioms und die Abwesenheit einer Strahlenkaries nicht miteinander korreliert sind. (115)

Veränderungen im Mikrobiom könnten jedoch bei der Entstehung einer Mukositis eine Rolle zu spielen. Vesty et al. fanden Zusammenhänge zwischen bestimmten gramnegativen Bakterien und dem Auftreten und der Ausprägungsstärke einer Mukositis. Hierbei schien jedoch die Zusammensetzung des Speichelmikrobioms zu Beginn der Bestrahlung einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung einer Mukositis zu haben als durch Bestrahlung hervorgerufene Veränderungen. (126)

Hinsichtlich einer Therapie könnte es daher zielführend sein das orale Mikrobiom zu verändern, um die Ausprägung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie, insbesondere einer Mukositis, zu verhindern bzw. zu minimieren. Ein solcher Therapieansatz ist wissenschaftlich bereits in der Studie von Jiang et al. beschrieben, bei der beobachtet wurde, dass Probiotika, die das Darmmikrobiom verändern, das Auftreten einer Mukositis verminderten. (127)

Die Menge an Bakterien, gemessen anhand der 16S rDNA Kopien pro Milliliter, nahm bei Vergleich der Werte zu den Zeitpunkten 2 (bei 45 Gy) und 3 (zum Ende der Bestrahlung) im Vergleich mit 1 signifikant ab. In der Studie von Kumpitsch et al. (123) wurde ebenfalls eine Reduktion der Bakterienmenge nach Bestrahlung beobachtet.

Vergleiche des Speichelmikrobioms zwischen Kohorten, die sich hinsichtlich Antibiotikagabe bzw. zusätzlicher Chemotherapie unterscheiden, sind uns nach gegenwärtigem Stand nicht bekannt und können daher nicht mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden. Die

vorliegenden Werte dieser Gruppenvergleiche haben aufgrund der geringen N-Zahl eine beschränkte Aussagekraft.

In einem systematischen Review konnte ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Alpha-Diversität im Mikrobiom des Darms und der Einnahme von Antibiotika bei nicht-bestrahlten Patienten festgestellt werden. Eine signifikante Abnahme der Beta-Diversität nach Antibiotikagabe wurde in 2 der 3 untersuchten Studien gefunden. (128) Ähnliche Unterschiede konnten auch in der vorliegenden Arbeit bei Betrachtung des oralen Mikrobioms bei Patienten, welche zusätzlich antibiotisch behandelt wurden im Gegensatz zu Patienten, welche diese Behandlung nicht erhielten, gefunden werden. Es wäre denkbar, dass zukünftige Studien untersuchen, ob die signifikanten Unterschiede bei Alpha- und Beta-Diversität auch in einem größerem Patientenkollektiv repliziert werden können.

4.4 Veränderungen der zahnmedizinischen Parameter

4.4.1 OHIP-14 und Lebensqualität

Deskriptiv lässt sich ein medianer Anstieg des OHIP-14 Scores um 11,5 Punkte bei Vergleich vom Wert zum Zeitpunkt 4 und 10 Punkte bei Vergleich vom Wert zum Zeitpunkt 5 mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 1 und somit eine Minderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellen. Ein Anstieg von ≥ 3 Punkten, wird in der Literatur bereits als klinisch bedeutsam klassifiziert. (129) In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine statistische Signifikanz zwischen Veränderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Bestrahlung festgestellt werden. Diese Erkenntnisse könnten jedoch bei der Gestaltung zukünftiger Studien mit größerem Patientenkollektiv wertvoll sein.

In ähnlichen Studien wurde ebenfalls eine verminderte Lebensqualität im Sinne eines erhöhten OHIP-14 Scores bei Kopf-Hals-Tumorpatienten, die radiotherapeutisch behandelt wurden ermittelt. In diesen Studien erfolgte anders als in der Vorliegenden ein Vergleich zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten. (76,130) Nebenwirkungen, welche direkt auf die Bestrahlung zurückzuführen sind, wie eine Dysphagie (131), Mukositis (77) oder Xerostomie (132) hatten signifikante Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Diese

Nebenwirkungen präsentierten sich auch in der vorliegenden Studie mit 63,9 %, 58,3 % und 33,3 % respektive als besonders häufig.

4.4.2 Weitere Mundgesundheitsindizes

Die untersuchten zahnmedizinischen Parameter – API, PBI, DMFT, Zahnanzahl, maximale und durchschnittliche Sondierungstiefe – wiesen innerhalb des beobachteten Zeitraums von 6 Monaten keine statistisch signifikante Veränderung auf. Eine größere Veränderung des Medianwerts zeigte sich jedoch bei Beobachtung des API. Der Medianwert 6 Monate nach Ende der Bestrahlung (Zeitpunkt 5) fiel im Vergleich mit dem Ausgangswert um 14,3833 Punkte, was eine Reduktion der interdentalen Plaquemenge darstellt.

Bueno et al. fand eine statistisch signifikante Reduktion des Plaque Index nach 6 Monaten von 83 auf 28 Punkte. (133) Im Gegensatz hierzu fand Ammajan et al. eine Erhöhung des Plaque Index, die auf die bestrahlungsbedingte Hyposalivation zurückgeführt wurde. (134) In einer weiteren Studie konnte keine signifikante Veränderung zwischen Ausgangswert und 6-8 Monaten nach Bestrahlung festgestellt werden. (135)

Sohn et al. fand in einem Follow-up Zeitraum von 6 und 12 Monaten ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderung des Plaque Index. Die Anzahl kariöser Zähne und des Gingiva-Index (ähnlich dem PBI) zeigten ebenfalls nur geringfügige Veränderungen. Die Tiefe der Zahnfleischtaschen reduzierte sich jedoch nach 6 Monaten signifikant, was auf eine verbesserte Mundhygiene hindeutet. In dieser Studie erhielten die Patienten regelmäßige professionelle Zahnreinigungen, Mundhygieneinstruktionen und Behandlungen mit Fluoridlack. (136) Die Patienten innerhalb unseres Kollektivs erhielten nur Mundhygieneinstruktionen vor Bestrahlungsbeginn. Zahnreinigungen waren kein Bestandteil der Therapie und Fluoridierungsschienen wurden nur in Einzelfällen angefertigt.

In der Studie von Dholam et al. wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des DMFT bei 9, 12 und 15 Monaten nach Bestrahlung, jedoch nicht bei 3 und 6 Monaten beobachtet. Diese Resultate wurden darauf zurückgeführt, dass die Strahlenkaries eine Spätfolge der Strahlentherapie ist. (137) Eine Veränderung des DMFT wäre innerhalb unseres Beobachtungszeitraums, daher nicht zu erwarten gewesen.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Zu den Stärken der Studie zählen primär die Einheitlichkeit der Probengewinnung und -verarbeitung. Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns war es möglich dieselben Geräte und Methoden für die Auswertung aller Speichelproben zu verwenden. Zudem waren nur eine geringe Anzahl an Personen an der Entnahme der Speichelproben und Datenerhebung beteiligt, was die Wahrscheinlichkeit für Fehler reduziert. Die Erhebung der zahnmedizinischen Daten, sowie die Entnahme der Speichelproben erfolgte immer durch dasselbe geschulte Personal in gleichbleibender Abfolge.

Eine große Stärke der Studie ist die mikrobiologische Auswertung des Speichels, da diese wissenschaftlich bisher kaum erforscht ist.

Trotz der Umstrukturierung bei Nachuntersuchungsterminen zu telefonischen Terminen zu Beginn der Covid-19 Pandemie konnten wir eine aussagekräftige Anzahl an Patienten in die Studie einschließen.

Als Limitation der Arbeit ist die erhöhte Dropout Rate bzw. die höhere Anzahl an fehlenden Verlaufsdaten zu nennen. Dies könnte ursächlich für die geringere Anzahl an signifikanten Ergebnissen, vor allem bei den zahnmedizinischen Parametern, sein. Ein längerer Nachuntersuchungszeitraum, wäre insbesondere im Hinblick auf die Langzeitstrahlenschäden vorteilhaft. Im Verlauf der Bestrahlung litten immer mehr Patienten an Hyposalivation und Xerostomie, was ursächlich für eine unzureichende Speichelmenge bei der Testung einiger Speichelparameter war, die dadurch nicht erhoben werden konnten. Darüber hinaus wurden einige Patienten mit zusätzlichen Medikamenten (z.B. Antibiotika) behandelt, welche Auswirkungen auf das mikrobielle Profil haben können.

5 Zusammenfassung

Eine Bestrahlung der Kopf-Hals Region geht unter anderem mit Veränderungen des Speichels einher. Diese Veränderungen können sich weiter auf die Zähne und die Lebensqualität auswirken. Die vorliegende Arbeit analysierte die Auswirkungen einer Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren auf das orale Speichelmikrobiom, die sialochemische Zusammensetzung, die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und diverse zahngesundheitliche Parameter.

Als zentrale Ergebnisse der Untersuchungen ergaben sich, eine signifikante Veränderung innerhalb des Beobachtungszeitraums bei den Analyten Albumin, Amylase, Kalium, Natrium, Magnesium und Phosphat. Die Parameter Calcium, Chlorid, Eiweiß, LDH, der pH-Wert, API, PBI, DMFT, die Zahnanzahl, der OHIP-14-Score, sowie die maximale und durchschnittliche Sondierungstiefe veränderten sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Wie in vorherigen Studien konnte auch in der vorliegenden jedoch eine klinisch bedeutsame Erhöhung des OHIP-14-Scores, und somit eine Minderung der Lebensqualität nach Bestrahlung identifiziert werden.

Wichtige Erkenntnisse konnten wir aus den Ergebnissen der Mikrobiologie gewinnen. Unter Bestrahlung war ein Rückgang der Beta-Diversität sowie der Bakterienmenge zu beobachten. Veillonella konnte als Biomarker für die Patientengruppe vor Bestrahlung identifiziert werden. In der Gruppe, die Antibiotika erhielt, konnten hinsichtlich der Alpha- und Beta-Diversität Unterschiede zum Rest identifiziert werden. Die Gruppe, die eine Radiochemotherapie erhielt, unterschied sich hinsichtlich des Speichelmikrobioms nicht signifikant von der, die keine erhielt. Bei den Gruppenvergleichen ist jedoch auf die geringe N-Zahl hinzuweisen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich Auswirkungen auf das Speichelmikrobiom hat und eine Hemmung bzw. Wachstumsförderung von bestimmten Bakterientaxa bewirken. Diese Veränderungen könnten sich möglicherweise negativ auf die Mundgesundheit und Lebensqualität der Patienten auswirken. Es ist daher wichtig, dass die Patienten vor der Therapie adäquat bezüglich möglicher Risiken aufgeklärt werden, sowie während und nach der Therapie ein besonderes Augenmerk auf die Mundhygiene gelegt wird.

Des Weiteren weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass sich das Mikrobiom durch eine Bestrahlung primär hinsichtlich der Abundanz verändert. Insbesondere im Hinblick auf

die Ausbildung einer Mukositis, könnten Veränderungen innerhalb des oralen Mikrobioms in Richtung einer Dysbiose, von Bedeutung sein. Ob und wie die dadurch hervorgerufenen Veränderungen sich auf die Gesundheit konkret auswirken, gilt es im größeren Stil zu erforschen. Da es bisher nur wenige Studien gibt, die sich mit der vorliegenden Thematik befassen, wäre es interessant, eine ähnliche innerhalb einer größeren Studienpopulation durchzuführen. Bei zukünftigen Studien könnte zudem für die zahngesundheitsspezifischen Parameter ein Studiendesign mit einem verlängerten Nachuntersuchungszeitraum angesetzt werden, um die Langzeitstrahlenschäden besser beurteilen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet*. 17. Mai 2008;371(9625):1695–709.
2. Koscielny S, Wagner C, Beleites E. Untersuchungen zum Intervall zwischen Erstsymptom und Behandlungsbeginn bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO*. 23. Juni 1999;47(6):551–5.
3. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2. Januar 2020;382(1):60–72.
4. Union for International Cancer Control: Locally advanced squamous carcinoma of the head and neck, 2014 [Internet]. [zitiert 31. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf
5. Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer—Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*. 20. September 2010;341:c4684.
6. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, u. a. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566–75.
7. Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Onkol*. 1. März 2019;25(3):190–200.
8. Krebs in Deutschland: 3.2 Mundhöhle und Rachen, 2021, kid_2021_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf [Internet]. [zitiert 1. Juli 2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile
9. Grénman R, Chevalier D, Gregoire V, Myers E, Rogers S. Treatment of head and neck cancer in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1. Oktober 2010;267(10):1619–21.
10. Marur S, D’Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 1. August 2010;11(8):781–9.
11. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. Mai 2014;26(2):123–41.
12. Klussmann JP. Head and Neck Cancer - New Insights into a Heterogeneous Disease. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):318–9.
13. The ASCO Post Staff. Study Finds Gender Disparities in Head and Neck Cancer Treatment and Outcomes, Gender Disparities in Head and Neck Cancer - The ASCO Post [Internet]. 2018 [zitiert 31. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ascopost.com/issues/july-25-2018/gender-disparities-in-head-and-neck-cancer/>

14. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch H, Kogler D, Wieser S, Heinisch M, u. a. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med.* Juli 2001;28(7):816–21.
15. Cohnen M, Lell M, Rohde S, Klingebiel R, Langner S, Zenk J, u. a. Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich, AWMF online, November 2020, 039-0931_S1_Radiologische-Diagnostik-im-Kopf-Hals-Bereich_2021-02.pdf [Internet]. [zitiert 3. April 2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/039-0931_S1_Radiologische-Diagnostik-im-Kopf-Hals-Bereich_2021-02.pdf
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL <https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> [zitiert 3. April 2021]. 2021;157.
17. Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, Di Maso M, Gini A, Franchin G, u. a. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case–control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol.* 1. April 2016;31(4):385–93.
18. Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A, u. a. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol.* 1. April 2010;15(2):135–44.
19. Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1. September 2017;36(3):411–23.
20. Alfouzan AF. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. *Niger J Clin Pract.* 1. Januar 2019;22(1):1.
21. Wagner S, Sharma SJ, Wuerdemann N, Knuth J, Reder H, Wittekindt C, u. a. Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(6):334–40.
22. Maschmeyer G, Badakhshi H, Jungehülsing M, Morawietz L, Tinhofer-Keilholz I. HPV-assoziierte Kopf-Hals-Tumoren. *Best Pract Onkol.* 1. Juni 2017;12(3):130–6.
23. RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 26: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren, 28. Juni 2018, 26_2018_Artikel.pdf [Internet]. [zitiert 6. April 2022]. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/5682/26_2018_Artikel.pdf
24. Schneede P. Ein Jahrzehnt der HPV-Impfung in Deutschland. *Urol.* 1. Juni 2017;56(6):728–33.

25. Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, Röbl-Mathieu M, Meerpohl J, u. a. Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung jetzt auch für Jungen. *Urol.* 1. November 2018;57(11):1346–50.
26. Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol.* 2017;38(1):44–50.
27. Elgart K, Faden DL. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 1. Juni 2020;8(2):111–9.
28. Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* Mai 2016;130(S2):S9–12.
29. Ngan HL, Wang L, Lo KW, Lui VWY. Genomic Landscapes of EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma vs. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Cancers.* Juli 2018;10(7):210.
30. Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, u. a. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology.* 2015;89(3):125–36.
31. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M, Suárez C, u. a. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck.* 2010;32(12):1693–711.
32. TNM History, Evolution and Milestones [Internet]. UICC; 2017 [zitiert 4. April 2021]. Verfügbar unter: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_History_updated_June2017.pdf
33. Huang SH, O’Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 29. Mai 2017;18(7):40.
34. Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, Overbeek LIH, Smit LA, Hilgers FJM, u. a. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1. Januar 2018;275(1):181–9.
35. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, u. a. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 10. November 2011;29(32):4294–301.
36. Stromberger C. Primäre und adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren. *Onkol.* 1. März 2019;25(3):240–5.
37. Wunschel M, Ettl T, Meier JK, Reichert TE. Organisation der Primärtumorbehandlung im interdisziplinären Kontext eines Kopf-Hals-Tumor-Zentrums. *MKG-Chir.* 1. Februar

2021;14(1):5–15.

38. Samim F, Epstein JB, Zumsteg ZS, Ho AS, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer survivors. *Cancers Head Neck*. 19. Oktober 2016;1(1):14.
39. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *Br Dent J*. Januar 2015;218(2):65–8.
40. Dietz A, Knödler M, Lordick F. Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren. *Onkol*. 1. Februar 2014;20(2):144–51.
41. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J. Prognostic importance of “clear versus revised margins” in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32(11):1479–84.
42. Mansour N, Backes C, Becker C, Hofauer B, Knopf A. Sichere R0-Resektion zur Vermeidung der adjuvanten Therapieeskalation beim Oropharynxkarzinom. *HNO*. 1. April 2021;69(4):256–62.
43. Semrau R, Fietkau R, Werner JA, Mueller RP. Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome. *Onkol*. 1. Februar 2007;13(2):165–73.
44. Dong Y, Zhou L, Tian Q, Zheng Y, Sanche L. Chemoradiation Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Cisplatin Radiosensitization. *J Phys Chem C*. 17. August 2017;121(32):17505–13.
45. Kleinberg L, Gibson MK, Forastiere AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. *Nat Clin Pract Oncol*. Mai 2007;4(5):282–94.
46. Ferrari D, Ghi MG, Franzese C, Codecà C, Gau M, Fayette J. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [zitiert 6. April 2020];10. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00007/full>
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL [Internet]. [zitiert 1. Juli 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-076OLl_S3_Larynxkarzinom_2019-11.pdf
48. Dietz A, Boehm A, Wichmann G, Niederwieser D, Dietzsch S, Fuchs M. Multimodaler Larynxerhalt. *HNO*. 1. Januar 2012;60(1):19–31.
49. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 1. Juli 2009;92(1):4–14.

50. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, u. a. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 1. September 2017;18(9):1221–37.
51. Brizel DM, Vokes EE. Induction Chemotherapy: To Use or Not to Use? That Is the Question. *Semin Radiat Oncol.* 1. Januar 2009;19(1):11–6.
52. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, u. a. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 1. März 2021;156:281–93.
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL, <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>, [zitiert 1. Juli 2022]. 2019;147.
54. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, u. a. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 19. September 2019;381(12):1124–35.
55. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, u. a. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet.* 2. September 2006;368(9538):843–54.
56. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 31. Januar 2006;6(1):28.
57. Gupta T, Kannan S, Ghosh–Laskar S, Agarwal JP. Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: An adjusted indirect comparison meta-analysis. *Head Neck.* 2015;37(5):670–6.
58. Riesenbeck D, Reimann P, Adamietz IA. Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie. *Onkol.* 1. April 2013;19(4):267–78.
59. Riesenbeck D, Feyer P, Adamietz IA. Supportivtherapie in der Radioonkologie. *Onkol.* 1. Mai 2003;9(5):519–29.
60. Krüger M, Hautmann M, Bartella A, Al-Nawas B, Grötz KA, S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer AWMF-Registernummer: 007/046, 16 Februar 2018, 007-046l_S2k_Infizierte-Osteoradionekrose-der-Kiefer-IORN_2018-02.pdf [Internet]. [zitiert

10. April 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0461_S2k_Infizierte-Osteoradionekrose-der-Kiefer-IORN_2018-02.pdf
61. Grötz KA. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung [Internet]. *zm-online*. 2002 [zitiert 30. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.zm-online.de/archiv/2002/17/zahnmedizin/zahnaerztliche-betreuung-von-patienten-mit-tumortherapeutischer-kopf-hals-bestrahlung/>
62. Husain FA, Tatengkeng F. Oral Health-Related Quality of Life Appraised by OHIP-14 Between Urban and Rural Areas in Kutai Kartanegara Regency, Indonesia: Pilot Pathfinder Survey. *Open Dent J*. 31. Oktober 2017;11:557–64.
63. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 1. Februar 2006;7(2):175–83.
64. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 22. Dezember 2014;11:45–51.
65. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis*. 2002;8(3):117–29.
66. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs Aging*. 1. Oktober 2018;35(10):877–85.
67. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*. 7. Juli 1997;5(4):281–8.
68. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life. *Support Care Cancer*. 1. Februar 2008;16(2):171–9.
69. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R. Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy: A Prospective Crossover Study. *Strahlenther Onkol*. April 2005;181(4):231–6.
70. Hermann RM, Christiansen H. Kaugummi zur Linderung der strahleninduzierten Xerostomie – eine randomisierte Phase-III-Studie. *Strahlenther Onkol*. 1. November 2020;196(11):1058–61.
71. Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R, Seegenschmiedt MH, Al-Nawas B, Dörr W, u. a. Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben (“Strahlenkaries”) Klassifikation und Behandlungsansätze: Klassifikation und Behandlungsansätze. *Strahlenther Onkol*. Januar 2001;177(2):96–104.
72. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, u. a. Radiation-induced

dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015;6(2):160–6.

73. Fallowfield L. What is quality of life? *Hayward Med Commun.* Mai 2009;

74. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, Graeff A, Boysen M, Evensen J, u. a. Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. März 1999;17:1008–19.

75. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(4):284–90.

76. Santos PSS, Cremonesi AL, Quispe RA, Rubira CMF. The impact of oral health on quality of life in individuals with head and neck cancer after radiotherapy: the importance of dentistry in psychosocial issues. *Acta Odontol Latinoam.* 2017;30:6.

77. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FKL, Barasch A, u. a. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer.* 2008;113(10):2704–13.

78. McMillan AS, Pow EHN, Leung WK, Wong MCM, Kwong DLW. Oral health-related quality of life in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Oral Rehabil.* 2004;31(6):600–8.

79. Schulz H, Winzer A, Stump S, Koch U. Beeinflussung der Lebensqualität von Tumorpatienten durch psychoonkologische Interventionen. *Onkol.* 19. Februar 2001;7(2):157–66.

80. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol Cancer Res Treat [Internet].* 1. Januar 2019 [zitiert 31. März 2021];18. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1533033819867354>

81. Meyer F, Enax J. Die Mundhöhle als Ökosystem. *Biol Unserer Zeit.* 2018;48(1):62–8.

82. Li J, Quinque D, Horz HP, Li M, Rzhetskaya M, Raff JA, u. a. Comparative analysis of the human saliva microbiome from different climate zones: Alaska, Germany, and Africa. *BMC Microbiol.* 17. Dezember 2014;14(1):316.

83. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol.* 1. November 2005;43(11):5721–32.

84. Lim Y, Totsika M, Morrison M, Punyadeera C. The saliva microbiome profiles are minimally affected by collection method or DNA extraction protocols. *Sci Rep.* 17. August 2017;7(1):8523.

85. Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation

to health and disease. *Oral Dis.* 2017;23(3):276–86.

86. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, u. a. Association of Oral Microbiome With Risk for Incident Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol.* 1. März 2018;4(3):358–65.

87. Shin JM, Luo T, Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH, Kapila YL. Microbial Communities Associated with Primary and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma – A High Fusobacterial and Low Streptococcal Signature. *Sci Rep.* 30. August 2017;7(1):9934.

88. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Leichter JW. Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *J Oral Microbiol.* 1. Januar 2010;2(1):5818.

89. Ryck TD, Duprez F, Bracke M, de TV, Vanhoecke B. Dynamic Shifts in the Oral Microbiome during Radiotherapy. 2015;6.

90. Buchalla W. Multitalent Speichel: Bekanntes und Neues zu Zusammensetzung und Funktion. *Dtsch Zahnärztliche Z.* 2012;9.

91. Benn A, Thomson W. Saliva: an overview. *N Z Dent J.* 1. Juni 2014;110:92–6.

92. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 1. Februar 2001;85(2):162–9.

93. Kaplan MD, Baum BJ. The functions of saliva. *Dysphagia.* 1993;(8):5.

94. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent.* 1. März 2005;33(3):223–33.

95. Makkonen TA, Tenovuo J, Vilja P, Heimdahl A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1. September 1986;62(3):270–5.

96. Becciolini A, Giannardi G, Cionini L, Porciani S, Fallai C, Pirtoli L. Plasma Amylase Activity as a Biochemical Indicator of Radiation Injury to Salivary Glands. *Acta Radiol Oncol.* Januar 1984;23(1):9–14.

97. Gupta SC, Singla A, Singh M, Thaliath BP, Geeta J. Effects of radiotherapy on parotid salivary sialochemistry in head and neck cancer patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* Dezember 2009;61(4):286–90.

98. Lan X, Chan JYK, Pu JJ, Qiao W, Pang S, Yang W fa, u. a. Saliva electrolyte analysis and xerostomia-related quality of life in nasopharyngeal carcinoma patients following intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 1. September 2020;150:97–103.

99. Arrifin A, Heidari E, Burke M, Fenlon MR, Banerjee A. The Effect of Radiotherapy for Treatment of Head and Neck Cancer on Oral Flora and Saliva. *Oral Health Prev Dent.* 23.

November 2018;16(5):425–9.

100. Ben-Aryeh H, Gutman D, Szargel R, Laufer D. Effects of irradiation on saliva in cancer patients. *Int J Oral Surg*. Oktober 1975;4(5):205–10.
101. Azevedo LR, De Lima AAS, Machado MÂN, Grégio AMT, de Almeida PDV. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract*. März 2008;9(3):72–80.
102. Benigeri M, Payette M, Brodeur JM. Comparison between the DMF indices and two alternative composite indicators of dental health. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998;26(5):303–9.
103. Lange DE. New aspects of diagnosis and therapy of periodontal diseases for dental practitioners. *Quintessenz*. 1. März 1986;37(3):521–32.
104. Saxer U, Mühleman H. (Motivation and education) SSO. *Schweiz Monatsschrift Für Zahnheilkd Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol SSO*. 1. Oktober 1975;85:905–19.
105. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1. März 1994;11(1):3–11.
106. John, Micheelis, Fragebogen zur Mundgesundheit – das Oral Health Impact Profile (OHIP-G 14), 2005, IDZ-2005-Erlaeuterung_Fragebogen_OHIP-G-14.pdf [Internet]. [zitiert 26. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.idz.institute/fileadmin/Content/Publikationen-PDF/IDZ-2005-Erlaeuterung_Fragebogen_OHIP-G-14.pdf
107. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 27. November 2017;155.
108. Ridge JA, Mehra R, Lango MN, Galloway T. Head and Neck Tumors [Internet]. Cancer Network. 2016 [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/head-and-neck-tumors>
109. Stenzinger A, Kriegsmann M, Kraywinkel K, Weichert W. Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren. *Onkol*. 1. Februar 2014;20(2):116–29.
110. Meurman JH, Rantonen P, Pajukoski H, Sulkava R. Salivary albumin and other constituents and their relation to oral and general health in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1. Oktober 2002;94(4):432–8.
111. Granger DA, Kivlighan KT, El-Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR. Salivary α -Amylase in Biobehavioral Research. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098(1):122–44.
112. Chitra S, Devi CS. Effects of radiation and α -tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res*. 7. Januar 2008;19(3):213.

113. Winter C, Keimel R, Gugatschka M, Kolb D, Leitinger G, Roblegg E. Investigation of Changes in Saliva in Radiotherapy-Induced Head Neck Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. Januar 2021;18(4):1629.
114. Pow EHN, McMillan AS, Keung Leung W, Wong MCM, Kwong DLW. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [Internet]. 2003 [zitiert 9. Februar 2022]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-003-0215-6#Tab3>
115. Zhang J, Liu H, Liang X, Zhang M, Wang R, Peng G, u. a. Investigation of Salivary Function and Oral Microbiota of Radiation Caries-Free People with Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS ONE*. 10. April 2015;10(4):15.
116. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol*. 1. Dezember 2007;52(12):1114–35.
117. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CYS. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):128–41.
118. Almståhl A, Wikström M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol*. 1. Mai 2003;48(5):337–44.
119. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: Flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol*. 1. Januar 1993;25(1):41–7.
120. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 4. Februar 2015;11:171–88.
121. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 27. Februar 2021;19:1335–60.
122. Hou J, Zheng H, Li P, Liu H, Zhou H, Yang X. Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1. Oktober 2018;129(1):44–51.
123. Kumpitsch C, Moissl-Eichinger C, Pock J, Thurnher D, Wolf A. Preliminary insights into the impact of primary radiochemotherapy on the salivary microbiome in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 6. Oktober 2020;10(1):16582.
124. Bahig H, Fuller CD, Mitra A, Yoshida-Court K, Solley T, Ping Ng S, u. a. Longitudinal characterization of the tumoral microbiome during radiotherapy in HPV-associated oropharynx cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 1. Januar 2021;26:98–103.
125. Hu Y jian, Shao Z yang, Wang Q, Jiang Y tao, Ma R, Tang Z sheng, u. a. Exploring the

Dynamic Core Microbiome of Plaque Microbiota during Head-and-Neck Radiotherapy Using Pyrosequencing. *PLOS ONE*. 21. Februar 2013;8(2):7.

126. Vesty A, Gear K, Biswas K, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1. Juni 2020;28(6):2683–91.

127. Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, u. a. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019;125(7):1081–90.

128. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, u. a. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 1. Januar 2021;13(1):18.

129. Myint Oo KZ, Fueki K, Yoshida-Kohno E, Hayashi Y, Inamochi Y, Wakabayashi N. Minimal clinically important differences of oral health-related quality of life after removable partial denture treatments. *J Dent [Internet]*. 1. Januar 2020 [zitiert 6. Februar 2022];92. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571219302519>

130. Westgaard KL, Hynne H, Amdal CD, Young A, Singh PB, Chen X, u. a. Oral and ocular late effects in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Sci Rep*. 17. Februar 2021;11(1):4026.

131. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, u. a. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1. März 2005;61(3):772–8.

132. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of Radiation-Induced Xerostomia on Quality of Life After Primary Radiotherapy Among Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1. November 2007;69(3):751–60.

133. Bueno AC, Ferreira RC, Barbosa FI, Jham BC, Magalhães CS, Moreira AN. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1. April 2013;21(4):969–75.

134. Ammajan RR, Joseph R, Rajeev R, Choudhary K, Vidhyadharan K. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: A hospital-based study [Internet]. 2013 [zitiert 7. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-](https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2013;volume=9;issue=4;spage=630;epage=637;aulast=Ammajan)

1482;year=2013;volume=9;issue=4;spage=630;epage=637;aulast=Ammajan

135. Marques MAC, Dib LL. Periodontal Changes in Patients Undergoing Radiotherapy. *J*

Periodontol. 2004;75(9):1178–87.

136. Sohn HO, Park EY, Jung YS, Lee JY, Kim EK. Effects of the professional oral care management program on patients with head and neck cancer after radiotherapy: A 12-month follow-up. *J Dent Sci.* 1. Januar 2021;16(1):453–9.

137. Dholam KP, Somani PP, Prabhu SD, Ambre SR. Effectiveness of Fluoride Varnish Application as Cariostatic and Desensitizing Agent in Irradiated Head and Neck Cancer Patients. *Int J Dent.* 13. Juni 2013;2013:6.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
API	Approximalraum Plaque Index
CA	Karzinom
CT	Computertomographie
DMFT	decayed, missing, filled teeth
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Gy	Gray
HNO-Heilkunde	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HPV	humanes Papillomvirus
HRQoL	Health-related quality of life
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
Induktions-CT	Induktionschemotherapie
LDA	lineare Diskriminanzanalyse
LDH	Laktatdehydrogenase
MKG-Chirurgie	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
OHIP	Oral Health Impact Profile
OP	Operation
PBI	Papillen Blutungs Index
PECA	Plattenepithel-Karzinom
PERMANOVA	permutative multivariate Varianzanalyse
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	Radiochemotherapie
RT	Strahlentherapie
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union Internationale contre le cancer
VMAT	volumetrisch modulierte Arc-Therapie

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien Studie	20
Tabelle 2: Definition der Zeitpunkte	21
Tabelle 3: Methodik sialochemische Auswertung	23
Tabelle 4: Papillenblutungsindex	26
Tabelle 5: Absolute und prozentuale Anzahl der Tumorlokalisation bei den Studienteilnehmern	30
Tabelle 6: Absolute und prozentuale Häufigkeit von T-, N- und M-Status innerhalb der Studienpopulation.....	31
Tabelle 7: Differenzierungsgrad des Tumorgewebes innerhalb der Studienpopulation	32
Tabelle 8: p16-Status des Tumorgewebes.....	32
Tabelle 9: Histologische Klassifikation des Tumorgewebes	32
Tabelle 10: Nikotin- und Alkoholkonsum innerhalb der Studienpopulation.....	32
Tabelle 11: Absolute und prozentuale Anzahl der Therapiemodalitäten innerhalb der Studienpopulation RT= Strahlentherapie, RCT = Radiochemotherapie, Induktions-CT = Induktionschemotherapie	33
Tabelle 12: Absolute und prozentuale Häufigkeit des Resektionsstatus bei Operation.....	33
Tabelle 13: CTCAE Schweregrade der Nebenwirkungen der Bestrahlung	34

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte altersstandardisierte Erkrankungsraten bösartiger Kopf-Hals-Tumoren nach Lokalisation und Geschlecht (a Männer, b Frauen), Deutschland 1999 bis 2014 (7)	7
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten	29
Abbildung 3: Lokalisation des Primärtumors	30
Abbildung 4: Gesamtdosis in Gy	35
Abbildung 5: Probenanzahl nach Zeitpunkten	35
Abbildung 6: signifikanter Anstieg von Albumin zwischen Zeitpunkt 1 und 2	37
Abbildung 7: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 2	37
Abbildung 8: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 3	38
Abbildung 9: signifikanter Abfall von Amylase zwischen Zeitpunkt 1 und 4	38
Abbildung 10: signifikanter Abfall von Kalium zwischen Zeitpunkt 1 und 3	39
Abbildung 11: signifikanter Anstieg von Magnesium zwischen Zeitpunkt 1 und 4	39
Abbildung 12: signifikanter Abfall von Phosphat zwischen Zeitpunkt 1 und 2	40
Abbildung 13: signifikanter Abfall von Phosphat zwischen Zeitpunkt 1 und 3	40
Abbildung 14: signifikanter Anstieg von Natrium zwischen Zeitpunkt 3 und 4	41
Abbildung 15: OHIP-14-Score Anstieg zwischen (1) vor Bestrahlung und (4) 6 Wochen nach Ende der Bestrahlung	42
Abbildung 16: exemplarischer Vergleich zweier Patienten zu den Zeitpunkten 1 und 4	43
Abbildung 17: Alpha-Diversität, Richness = Observed Amplicon Sequence Variants (ASV), Inverse Simpson Diversity Index, Effective Shannon Diversity Index	44
Abbildung 18: Bakterienmenge anhand Anzahl an 16S rDNA Kopien	45
Abbildung 19: Beta-Diversität – Principal Coordinates Analysis (PCoA)	46
Abbildung 20: Veillonella als Biomarker – Lineare Diskriminanzanalyse	47
Abbildung 21: DESeq2 Differential Abundance Analysis – Überblick aller Zeitpunkte	48
Abbildung 22: Beta-Diversität – Gruppenvergleich RCT, 0 = keine RCT, 1 = RCT	49
Abbildung 23: Bakterienmenge anhand Anzahl an 16S rDNA Kopien – Gruppenvergleich Antibiotikagabe, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe	50
Abbildung 24: Alpha Diversität – Gruppenvergleich Antibiotika, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe	50
Abbildung 25: Beta-Diversität – Gruppenvergleich Antibiotikagabe, 0 = keine Antibiotikagabe, 1 = Antibiotikagabe	51

7.4 Fragebogenverzeichnis

OHIP-G 14

– Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität –

Bitte prüfen Sie für jede der folgenden Aussagen, wie sehr die beschriebene Situation für Sie persönlich zutrifft. Kreuzen Sie bitte für jede Aussage eine Zahl an.

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	4	3	2	1	0
das Gefühl, Ihr Geschmackssinn war beeinträchtigt?	4	3	2	1	0
den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend war?	4	3	2	1	0
Schwierigkeiten zu entspannen?	4	3	2	1	0

Ist es im vergangenen Monat aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	4	3	2	1	0
dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen schmerzlich ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen?	4	3	2	1	0
dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun?	4	3	2	1	0
dass Sie sich ein wenig verlegen gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist?	4	3	2	1	0

Hatten Sie im vergangenen Monat ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schmerzen im Mundbereich?	4	3	2	1	0
ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund oder Ihrem Zahnersatz?	4	3	2	1	0

Vielen Dank!

© Gestaltung: IDZ, 2005

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gelten meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl und meinem Betreuer Herrn Dr. Christoph Süß für die Vergabe dieser interessanten Promotionsthematik, sowie die hervorragende Unterstützung, Betreuung und Beratung während der Entstehung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich den Ansprechpartnern der kooperierenden Abteilungen Herrn Dr. Stefan Wallner für die Erstellung des sialochemischen Datensatzes und die großzügige Unterstützung bei dessen Formatierung, Herrn Dr. Andreas Hiergeist für die Auswertung und Erklärung der mikrobiologischen Daten, Herrn Dr. Fabian Cieplik und Herrn Dr. Konstantin Scholz für die Erhebung der zahnmedizinischen Daten, sowie dem Statistiker Herrn Florian Zeman für die Einführung in die statistische Auswertung mit SPSS danken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Isabella Hüttinger, die sich, zu den Zeiten, zu denen ich Vorlesungen und Kurse besuchen musste, um die zuverlässige Entnahme der Speichelproben kümmerte.

Letztlich möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meiner Mutter, für die Unterstützung und Motivation während der gesamten Phase der Erstellung meiner Doktorarbeit, aber auch meines Studiums insgesamt und in allen anderen Bereichen meines Lebens.