



Fakultät für Medizin

**Relevanz der MRT-Bildgebung während der Strahlentherapie in
Bezug auf Tumorgeometrie und Veränderungen von Risikoorganen
bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren**

Chaline Annika Petra May

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys J. Loeffelbein

Die Dissertation wurde am 7.5.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I. Verzeichnis der Abkürzungen alphabetisch.....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Motivation.....	1
1.2 Ziel der Arbeit.....	2
1.3 Grundlagen	2
1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Therapie von malignen Kopf-Hals-Tumoren.....	2
1.3.2 Techniken der Strahlentherapie und Behandlungsplanung.....	6
1.3.3 Wirkung und Nebenwirkung der Strahlentherapie	10
1.3.4 Auswahl der Risikostrukturen für diese Studie und ihre Konturierung.....	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Datenerhebung	19
2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Konturierungen der MRT-Aufnahmen.....	20
2.4 Dosisermittlung	24
2.5 Schluckuntersuchung und Stimmtest	25
2.5.1 Probandenkollektiv	25
2.5.2 Ablauf der Studie.....	25
2.5.3 Fiberendoskopische Schluckuntersuchung	25
2.5.4 Stimmuntersuchung	28
2.6 Fragebögen.....	29
2.7 Datenauswertung und statistische Methoden	33
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Ergebnisse der Datenerhebung.....	35
3.1.1 Anamnestische Befunde des Patientenkollektivs (Prädispositionen)	35
3.1.2 Tumorlokalisierung, histopathologischer Befund und TNM- Klassifikation	35
3.1.3 Bestrahlungsdauer, -technik und Gesamtdosis	37
3.1.4 Definitive und adjuvante Behandlungsverfahren.....	37
3.1.5 Symptomatik vor und nach der Bestrahlung	38
3.1.6 Rezidive	39
3.2 Ergebnisse der Konturierungen.....	39
3.3 Ergebnisse der Ermittlung dosisabhängiger Veränderungen	45
3.3.1 Zusammenhang von applizierter Dosis und Volumenveränderung	45

3.3.2	Zusammenhang von Dysphagie bzw. Dysphonie und applizierter Dosis	46
3.4	Ergebnisse der Schluck- und Stimmtestanalyse	47
3.4.1	Ergebnisse der fiberendoskopischen Untersuchung	47
3.4.2	Angaben der Probanden zum allgemeinen Gesundheitszustand	48
3.4.3	Ergebnisse der objektiven Stimmbewertung	49
3.4.4	Weiterführende Diagnostik und Therapie	49
3.4.5	Ergebnisse der Fragebogenauswertung	50
3.4.6	Zusammenfassung der Schluck- und Stimmuntersuchungsergebnisse	51
4	Diskussion	56
4.1	Volumenveränderungen	56
4.2	Zusammenhang von applizierter Dosis und Volumenveränderungen sowie Dysphagie und Dysphonie	58
4.3	Nebenwirkungen und Folgen der Strahlentherapie	62
4.3.1	Allgemeine Nebenwirkungen	63
4.3.2	Schluckfunktionsstörungen	64
4.3.3	Aspiration und Pneumonie	65
4.3.4	Lebensqualität (allgemein, Dysphagie, Dysphonie, Xerostomie)	68
4.3.5	IMRT/ IGRT	73
4.4	Limitationen der Studie und klinische Aspekte	76
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	82
7	Tabellenverzeichnis	I
8	Abbildungsverzeichnis	II
9	Anhang	IV
9.1	Fragebögen und Skalen	IV
9.2	Statistische Auswertung	IX
9.3	Graphische Darstellungen	XX
9.4	Vorveröffentlichungen	XXXVI
10	Lebenslauf	XXXVII
11	Danksagung	XXXVIII
12	Eidesstattliche Erklärung	XXXIX

I. Verzeichnis der Abkürzungen alphabetisch

ADI-D	Anderson-Dysphagia-Index deutsche Version
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DARS	Dysphagia/aspiration-related structures
DSI	Dysphonia Severity Index
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEES	Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing
FOIS	Functional Oral Intake Scale
GTV	Gross Tumor Volume
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IG-IMRT/ IGRT	Image guided Intensity modulated Radiotherapy/ Image guided Radiotherapy
ITV	Internal Target Volume
IV	Irradiated Volume
IM	Internal Margin
IMRT	Intensity modulated Radiotherapy
KI	Karnofsky Index
LENT-SOMA	Late Effects Normal Tissue-Subjective, Objective, Measures, Analytic Criteria
MRgRT	Magnetic Resonance Imaging guided radiotherapy
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute (USA)
NIH	National Institutes of Health (USA)
OAR	Organs at Risk
OR	Odds Ratio
PAS	Penetrations-Aspirations-Skala
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie / Strahlentherapie
RCT	Radiochemotherapie
SM	Setup Margin
SWOAR	Swallowing Organs at Risk
TD	Toleranzdosis
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union International Contre le Cancer
VHI	Voice-Handicap-Index
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

1 Einleitung

1.1 Motivation

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Radiotherapie (RT) aufgrund einer Optimierung der Bildgebung und Therapie- und Bestrahlungsplanung maßgeblich verbessert. Die enge anatomische Lagebeziehung von Tumor und Normalgewebe im Kopf-Hals-Bereich stellt die Bestrahlungsplanung vor eine physikalisch-technische Herausforderung, um bei der maximal im Tumor zu applizierender Strahlendosis die geringstmögliche Belastung der angrenzenden Normalgewebe zu realisieren. Hierbei soll das Planungsvolumen (PTV) die verschriebene kurative Gesamtdosis erhalten um das Rezidivrisiko möglichst gering zu halten. Zum anderen ist eine minimalinvasive RT zur Schonung der Risikoorgane (OARs) wie Speicheldrüsen, Mundschleimhaut, Kieferknochen, Strukturen der Schluckorgane und Rückenmark erstrebt, um akute und chronische Nebenwirkungen für den Patienten zu reduzieren und eine therapiebedingte Morbidität und Mortalität vorzubeugen (Eisbruch et al., 2004).

Aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors bzw. in Folge seiner Therapiemaßnahmen kommt es zu morphologischen Veränderungen im Aerodigestivtrakt, die zu Funktionsstörungen führen können. Hierbei beschreiben Patienten das Auftreten von Dysphagie für ihre Lebensqualität als am meisten beeinträchtigend. Zudem ist eine Dysphagie häufig assoziiert mit dem Auftreten von Aspiration und einem erhöhten Risiko einer lebensbedrohlichen Aspirationspneumonie. Die Nebenwirkungen können limitierend für eine Behandlungsintensivierung sein und somit auch die therapeutische Erfolgsrate negativ beeinflussen (Eisbruch et al., 2004). In der Vergangenheit wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um das Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund einer RT zu reduzieren. Eine Verbesserung der Dosisverteilung ermöglicht die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die von Th. Bortfeld am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und später in den U.S.A. am Memorial-Sloan-Cancer-Center entwickelt wurde (Ling et al., 1996). Die Aufteilung des Bestrahlungsfelds in viele kleine einzelne Bereiche, die mit jeweils unterschiedlicher Intensität bestrahlt werden können, ermöglicht im Vergleich zur konventionellen RT gerade für Patienten mit einem Karzinom in der Kopf-Hals-Region eine suffiziente Dosis im Zielvolumen bei einer gleichzeitig verbesserten Schonung der OARs (Chao, Low, Perez, & Purdy, 2000; Daly et al., 2007). Hierbei entstehen steile Dosisgradienten zwischen Tumor- und Normalgewebe, weshalb eine äußerst präzise Konturierung sowie eine Reduzierung von Positionierungsfehlern (wie zum Beispiel die Veränderung der Patientenanatomie während der Therapie durch Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung etc.) von großer Relevanz ist. Aus diesem Grund findet derzeit eine Weiterentwicklung der IMRT zur bildgestützten Radiotherapie (image guided radiotherapy = IGRT oder IG-IMRT) statt. Im Verlauf der Bestrahlung können

mithilfe der Computertomographie (CT) die Parameter der Bestrahlung, wie Dosis und Lokalisation, an die jeweils aktuelle Situation patientenindividuell angepasst und vor jeder Bestrahlung korrigiert werden, um sowohl die bestmögliche Effektivität als auch Schonung der Normalgewebe zu erzielen. Dies zeigt, wie wichtig die genaue Definition und Konturierung der OARs zur Reduktion von radiogenen Nebenwirkungen nach wie vor ist. Als eine für den Patienten schonendere Alternative zum CT gilt die MR guided radiotherapy (MRgRT) mittels Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung und ist Thema aktueller Forschungsprojekte.

1.2 Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit wurden von 17 Patienten klinische Daten erfasst, diagnostische Bilddaten untersucht und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Alle Patienten wurden im Zeitraum von 2008 bis 2016 in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors einer radioonkologischen Behandlung unterzogen. Im Rahmen der Studie wurde anhand der vorliegenden MRT-Aufnahmen der Verlauf der OAR-Volumina vor, während und nach der Bestrahlung retrospektiv untersucht und mit Einbeziehung der jeweils angewandten Dosis analysiert, um feststellen zu können, in welchem Ausmaß diese anatomischen Strukturen beeinträchtigt sind. Des Weiteren wurden Symptome der Patienten vor und nach der RT vor allem in Bezug auf Dysphagie und Dysphonie anhand der Akten ausgewertet. Zusätzlich nahm ein Teil der Patienten an Schluck- und Stimmuntersuchungen teil, um die Nachsorge mit objektiven klinischen Untersuchungsergebnissen ergänzen zu können. Eine subjektive Einschätzung der Lebensqualität wurde anhand von Fragebögen ermittelt, die im Rahmen der Schluck- und Stimmuntersuchung von den Patienten ausgefüllt wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf der Swallowing Organs at Risk (SWOAR)- Veränderungen während und nach einer RT darzustellen, die daraus resultierenden Folgen vor allem in Form von Dysphagie und Dysphonie zu analysieren und somit eine Aussage über die Relevanz von MRT-Bildgebung während der RT treffen zu können und die Bedeutung, die durch die neue Technologie für die RadioOnkologie ermöglicht wird, darzustellen.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Therapie von malignen Kopf-Hals-Tumoren

Der Terminus Kopf-Hals-Tumor beschreibt eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die jedoch histologisch, biologisch und klinisch sehr verschieden sind. Histologisch entspringen sie zumeist (85 - 90 %) dem Oberflächenepithel in Form von Plattenepithelkarzinomen (Yao et al., 2007). Seltener sind es Adenokarzinome, verruköse Karzinome, Melanome, Sarkome und andere seltenere Tumorentitäten.

Sie umfassen die Karzinome der Mundhöhle (einschließlich der Lippe und der Speicheldrüsen), des Pharynx, des Larynx, der Nase und Nasennebenhöhlen, das zervikale CUP-Syndrom und die Schilddrüsenkarzinome (Stenzinger, Kriegsmann, Kraywinkel, & Weichert, 2014; Wannemacher, Debus, & Wenz, 2006). Die häufigste Lokalisation von Kopf-Hals-Tumoren befindet sich mit 44 % im Mundhöhlen- und Rachenbereich. Am zweithäufigsten mit 31 % ist der Larynx (Kehlkopfkarzinom) betroffen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015).

Die Entstehung bösartiger Tumore im Kopf-Hals-Bereich wird von verschiedenen Faktoren begünstigt (multifaktorielle Karzinogenese). Die größten und bekanntesten Risikofaktoren sind ein regelmäßiger und hoher Tabak- und/oder Alkoholkonsum, die einen synergistischen Effekt zeigen (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2011, p. 779). So ist das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms bei einem chronischen Tabak- oder Alkoholabusus um bis zu 6-fach erhöht. Eine Kombination beider Risikofaktoren hat ein bis zu 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Wolff et al., 2012) zur Folge. Weitere Risikofaktoren sind eine unzureichende Mundhygiene, ein zu geringer Verzehr von Obst und Gemüse, eine genetische Prädisposition und ein beruflicher Umgang mit bestimmten Schadstoffen (Asbest, chrom- und nickelhaltige Farben und Lacke, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe). Ein mechanischer Reiz durch zum Beispiel einen schlecht sitzenden Zahnersatz stellt ebenso einen chronischen Reiz dar, der die Entstehung eines Karzinoms begünstigen kann. Seit einigen Jahren ist darüber hinaus bekannt, dass auch Viren als Risikofaktoren eine wesentliche Rolle spielen. Schätzungen zufolge entstehen 10 % der gesamten Karzinome ursächlich durch eine virale Beteiligung (Sauer, 2009, pp. 40-41). Im Kopf-Hals-Bereich sind es vor allem die humanen Papillomaviren und der Epstein-Barr-Virus. So ist das lymphoepitheliale Karzinom (Schmincke-Tumor) des Nasopharynx häufig mit einer Epstein-Barr-Virus Infektion assoziiert und humane Papillomaviren mit Plattenepithelkarzinomen des Zungengrundes, des oberen Rachenabschnitts (Oropharynx) und der Rachenmandeln (Stenzinger et al., 2014).

Die Inzidenz von Tumoren der oberen Atemwege (Mundhöhle, Pharynx und Larynx) und des Ösophagus liegt weltweit bei etwa zehn Prozent (International Agency For Research On Cancer & WHO, 2016). Im letzten Jahrzehnt konnte ein leichter Rückgang der Inzidenz in spezifischen Kopf-Hals-Regionen in der westlichen Welt beobachtet werden, der sich zurückführen lässt auf die Abnahme der typischen Risikofaktoren, insbesondere des Tabakkonsums (Leemans, Braakhuis, & Brakenhoff, 2011). Im Gegensatz dazu kam es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz von oralen und pharyngealen Tumoren in vielen Gebieten der Welt, vor allem in Zentral- und Osteuropa (International Agency For Research On Cancer & WHO, 2016). Verantwortlich hierfür kann der Anstieg von oralen und oropharyngealen Infektionen mit humanen Papillomaviren sein (Leemans et al., 2011). Ein

weiterer Anstieg der Inzidenz wird vom Robert Koch-Institut auch aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland prognostiziert. So soll zwischen 2010 und 2030 mit einem Anstieg der allgemeinen Krebsneuerkrankungen um mindestens 20 % zu rechnen sein (Bertz et al., 2010; Robert Koch-Institut, 2010).

Laut den Angaben des Robert Koch-Instituts (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017) lag 2014 in Deutschland die Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens (C00- C14) bei 12.871 Fällen, wovon 3.721 Frauen und 9.150 Männer waren (Altersbereich 0- 85+) (Tabelle 1). Es zeigt sich, dass Männer dreimal häufiger betroffen sind als Frauen. Der Altersgipfel befindet sich in der fünften und sechsten Lebensdekade.

Tabelle 1: Inzidenz von bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx (C00-C14) und des Larynx (C 32) (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017)

ICD	Fallzahlen Männer und Frauen gesamt in Deutschland										
	1999	2005	2006	2007	2008	2009	20010	20011	2012	2013	2014
C00- C14	11.008	12.310	12.575	12.853	13.331	13.383	13.329	13.884	13.049	13.402	12.871
C32	4.044	3.930	4.032	3.759	4.011	3.915	3.857	3.702	3.658	3.588	3.500

Tabelle 2 zeigt die 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx (C00- C14) sowie des Larynx (C32) im zeitlichen Vergleich. Im Jahr 2014 lebten in Deutschland 28.220 Männer und 12.648 Frauen mit einer maximal fünf Jahre zurückliegenden Diagnose einer bösartigen Neubildung im Bereich der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens (Altersbereich 0- 75+). Die 5-Jahres-Prävalenz ist seit 2004 (26.195 Männer und 10.425 Frauen) aufgrund demografischer Effekte und Verbesserungen der Überlebensraten insgesamt noch weiter angestiegen.

Tabelle 2: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland (Datenstand: 29.11.2017) (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017)

ICD	Jahr	5-Jahres-Prävalenz (Männer und Frauen)
C00- C14	2014	40.868
	2004	36.620
C32	2014	12.694
	2004	13.310

Diesen Zusammenhang bestätigen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Tabelle 3, die sich seit Anfang der 1980er- Jahre bei den Frauen von 53 % auf 58 % und bei den Männern von 35 % auf 46 % verbessert haben. Im Larynx ist die 5-Jahres-Prävalenz sowie die relative 5-Jahres-Überlebensrate in etwa gleichbleibend.

Tabelle 3: Relative 5-Jahres-Überlebensrate 2014 in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017)

Geschlecht	Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00-C14)	Larynx (C32)
Weiblich	58 %	62 %
männlich	46 %	62 %

Die Tumore der Kopf-Hals-Region weisen sowohl ein aggressives lokales Wachstumsverhalten mit Invasion in die Umgebung (einschließlich Gefäße, Nerven und Knochen) als auch eine frühe lymphogene Ausbreitung in die primären Lymphknotenstationen (zervikal und supraclavikulär) auf (Stasche & Schmieder, 2008). Für Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor besteht ein erhöhtes Risiko einen zweiten Primärtumor (sog. metachrones Zweitkarzinom) zu entwickeln. Dieser kann sowohl im Kopf-Hals-Bereich als auch in einer anderen Region wie in der Lunge oder im Ösophagus bei vormaligen oder persistierendem Alkohol- und Tabak- Konsum auftreten (Erkal, Mendenhall, Amdur, Villaret, & Stringer, 2001). Eine Fernmetastasierung erfolgt jedoch selten und erst in fortgeschrittenen Stadien.

Symptomatisch äußern sich Kopf-Hals-Tumoren durch Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Schluckstörungen oder Luftnot. Eine schmerzlose Halslymphknotenschwellung ist meist die typische Erstsymptomatik der Oro- und Hypopharynxkarzinome.

In Abhängigkeit von der Art des Tumors (Entität; Typing), dem Malignitätsgrad (Grading) und der Ausbreitung des Tumors (Staging) sowie dem Gesundheitszustand des Patienten wird durch ein interdisziplinäres Tumorboard eine Therapieempfehlung im Rahmen eines onkologischen Gesamtkonzeptes erstellt. Diese hat optimaler Weise das kurative Ziel den gesamten Tumor und alle Absiedlungen in die Halslymphknoten zu entfernen oder zu zerstören und hierbei möglichst den Erhalt der Funktion, der Lebensqualität und der Ästhetik zu generieren. Bei weit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen besteht das palliative Therapieziel darin, nach Möglichkeit einen beschwerdefreien Zustand mit Verbesserung der Lebensqualität und einer Prävention von tumorbedingten Beschwerden zu erreichen.

In der heutigen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren erhält der Großteil der Patienten eine RT. Sie kommt sowohl in der primären (alleinigen RT), als auch in der adjuvanten sowie in der palliativen Situation zur Anwendung. Eine adjuvante RT ist ab einem Tumorstaging von mindestens T2 indiziert. Sie wird ebenfalls durchgeführt, wenn beim operativen Eingriff nicht das gesamte Tumorgewebe (R1 oder R2- Situation) entfernt werden konnte, wenn die Sicherheitsränder sehr knapp waren, oder wenn der Tumor bereits Lymphknotenmetastasen gebildet hat. Die neoadjuvante RT vor Operation hat lediglich in Studien einen Stellenwert. Meist wird die Bestrahlung in Kombination mit einer Chemo- oder Immuntherapie durchgeführt, die die lokale Wirksamkeit der RT verstärkt.

Maßgeblich für die Wahl des Therapiekonzeptes ist die Einteilung der Tumore in ein frühes, ein lokal fortgeschrittenes und ein Spätstadium (Carneiro, Brockstein, Stenson, & Song, 2011). Etwa ein Drittel der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im frühen Stadium. Hier ist sowohl die alleinige Radio- bzw. simultane Radiochemotherapie (RCT) als auch die Chirurgie Behandlungsmittel der Wahl (Argiris, Karamouzis, Raben, & Ferris, 2008; Carneiro et al., 2011; Mast, 2009). Bei einem frühzeitigen Therapiebeginn von Kopf-Hals-Tumoren besteht eine gute Prognose. In der Regel stellen sich Patienten jedoch in fortgeschrittenen Stadien vor. In diesen Fällen erfolgt standardmäßig eine Tumoresektion meist in Kombination mit Ausräumung der zervikalen Lymphknoten (Neck Dissection) und einer anschließenden adjuvanten Radio-(Chemo-)Therapie, um das hohe Rezidivrisiko zu senken (Rezidivprophylaxe). Der Nachteil von Neck Dissections ist, dass das Risiko für Komplikationen steigt, je extensiver sie vorgenommen werden müssen. Ist der Tumor irresektabel oder nicht organerhaltend operabel, wird häufig eine definitive simultane RCT angewendet (Argiris et al., 2008; Mast, 2009). Nur etwa 10 % der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem späten Stadium mit Fernmetastasen. Hierbei wird das Behandlungskonzept individuell entschieden und es kommt häufig eine palliative Radio-(Chemo-)Therapie zum Einsatz (Argiris et al., 2008; Carneiro et al., 2011; Mast, 2009). Die Prognose für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hängt stark von der Lokalisation und dem Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose ab. Eine regelmäßige und anfangs engmaschige Nachsorge ist bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich besonders wichtig, da nicht nur das Risiko eines Tumorrezidivs, sondern auch die hohe Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Zweitkarzinoms besteht. Dies gilt insbesondere falls ursächliche Risikofaktoren wie zum Beispiel Nikotinabusus fortbestehen. Des Weiteren kann in der Tumornachsorge eine Kontrolle und ggf. eine Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung der Organfunktion (z.B. Stimm- und Schlucktraining) stattfinden.

1.3.2 Techniken der Strahlentherapie und Behandlungsplanung

In der Strahlentherapieplanung unterscheidet man verschiedene Volumina, die unterschiedlich intensiv bestrahlt werden. Zur Definition des Zielvolumens hat die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) im Report Nr. 50 (1993) und seiner Ergänzung im Report Nr. 62 (1999) Empfehlungen hierzu herausgegeben, die in den deutschen Normen DIN 6814-8 und DIN 6827-1 übernommen wurden.

Das onkologischen Zielvolumen (GTV, gross tumor volume) beinhaltet das makroskopische und mit diagnostischen oder operativen Methoden nachgewiesene Tumorgewebe einschließlich lokoregional metastatisch befallene Lymphknoten. Zu den strahlentherapeutischen Zielvolumina zählen das klinische Zielvolumen (CTV, clinal target volume), das Planungszielvolumen (PTV, planning target volume), das behandelte Volumen

(TV, treated volume), das bestrahlte Volumen (IV, irradiated volume), und Risikoorgane (OAR, organs at risk). Das CTV umfasst sowohl den makroskopischen Tumor (GTV) als auch angrenzende Areale, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen mikroskopischen Tumorbefall haben (Tumorausbreitungsgebiet). Es wird durch die vorhandene Bildinformation und die Interpretation des Strahlentherapeuten bzw. anhand klinischer Konzepte festgelegt und kann mehrfach innerhalb eines Bestrahlungsplans vorkommen. Das PTV ist geometrisch definiert und soll Abweichungen (durch Lagerungs- und Positionierungsungenauigkeiten, Atmung und Peristaltik sowie unterschiedliche Füllungszustände der Organe) vom CTV während der Bestrahlung kompensieren. Im Detail werden diese Änderungen im ICRU Report 62 durch den Internal Margin (IM), der die physiologischen Prozesse umfasst, und den Setup Margin (SM), der Unsicherheiten bei der Repositionierung des Patienten und mechanische sowie dosimetrische Ungenauigkeiten beinhaltet, im Internal Target Volume (ITV) berücksichtigt. Das TV bezeichnet das Volumen, das mit einer therapeutischen Dosis bestrahlt wird. Es ist von einer definierten Isodose umfasst, die zum Erreichen des Behandlungsziels im Rahmen der Planung entsteht. Das IV bezeichnet das Volumen, das im Bereich des Normalgewebes unbeabsichtigt eine im Vergleich zu seiner Toleranzdosis signifikante Dosis als Nebenprodukt der RT erhält. Als OAR wird Normalgewebe bezeichnet, das sich innerhalb des Bestrahlungsvolumens befindet und die Bestrahlungsplanung bzw. die verordnete Dosis limitiert (ICRU, 1993, 2007; Reiser, Kuhn, & Debus, 2011, pp. 107-108; Sauer, 2009). Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Zielvolumina der Strahlentherapieplanung.

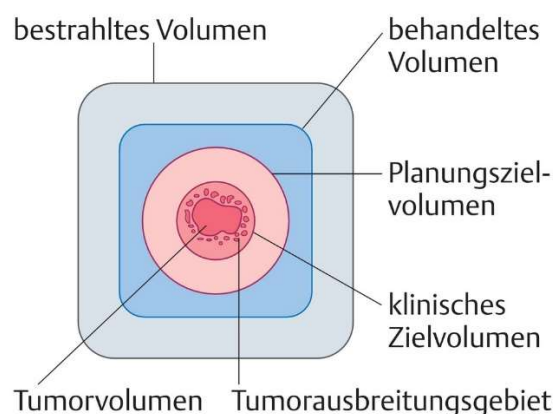


Abbildung 1: Onkologische und strahlentherapeutische Zielvolumina (Reiser et al., 2011, pp. 106, Abb. A-5.6)

In der Radioonkologie stellen Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich wegen zahlreicher besonders strahlensensibler Organe in unmittelbarer Tumorumgebung eine besondere Herausforderung dar. Die lokale Toxizität hat vor allem in dieser Region einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, weshalb ein entsprechender technischer Aufwand zur Schonung der umliegenden Risikostrukturen notwendig ist. So ist nach Einführung der 3D

Bestrahlungsplanung und Etablierung der IMRT eine weitere Optimierung des Verhältnisses von Strahlenwirkung und den resultierenden Nebenwirkungen möglich (Wannemacher et al., 2006).

Die 3D konformale RT mittels Linearbeschleuniger ist ein modernes Verfahren zur perkutanen Bestrahlung (Teletherapie). Hierbei wird das Zielvolumen aus mehreren Richtungen mit unterschiedlich geformten Feldern isozentrisch bestrahlt. Dabei sind die Strahlenfelder auf ein bzw. mehrere Isozentren ausgerichtet. Für die Behandlungsplanung wird die anatomische Information anhand eines aus mehreren parallelen Schnittbildern bestehenden CT-Datensatzes erhoben, wobei in jedem Schnittbild die Zielvolumina und OARs festgelegt sind, welches die Grundlage für die Berechnung der 3D Dosisverteilung darstellt. Über die Einstrahlwinkel, die Anzahl der Felder und ihre jeweilige Feldform kann die Dosisverteilung entsprechend festgelegter Kriterien optimiert werden. Die Übertragung des Behandlungsplans auf den Patienten erfolgt entweder durch Röntgendurchleuchtung am Therapiesimulator oder mit Hilfe virtueller Simulation. Anhand von Markierungen auf der Haut des Patienten und Kopfmasken ist eine exakte reproduzierbare Lagerung an den Bestrahlungsgeräten möglich. Eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen RT stellt die IMRT dar. Hierbei kann nicht nur die Feldbegrenzung, sondern auch die Strahlendosis (Strahlungsfluenz) innerhalb der Feldfläche moduliert werden. Dies geschieht durch geformte metallische Ausgleichskörper (Kompensatoren) im Strahlengang, oder in aller Regel durch Überlagerung unterschiedlich geformter Teilfelder (statische Technik) oder zeitlich variabler Strahlenfelder (dynamische Technik). Befindet sich ein OAR im Strahlengang ist es möglich die Dosis des Strahls zu reduzieren und die fehlende Dosis durch Dosiserhöhung aus einer anderen Strahlenrichtung auszugleichen. In einem Bereich größerer Tumormasse kann wiederum die Strahlenintensität höher gewählt werden. Ohne Dosisverlusten im Zielvolumen eingehen zu müssen, können auf diese Weise OARs geschont und das Bestrahlungsvolumen reduziert werden. Durch die IMRT ist es ebenfalls möglich irregulär geformte, sogar konkav begrenzte Zielvolumina mit einer entsprechenden Dosis zu versorgen und dabei das angrenzende Normalgewebe maximal zu schonen. Die schrittweise Optimierung des Bestrahlungsplans wird durch Variation der geometrischen und physikalischen Parameter erreicht wie zum Beispiel Anzahl der Strahlenfelder, Feldform, Einstrahlrichtung, Gewichtung und Fluenzverteilung. Im Vergleich zu den maximal 10 zu optimierenden Parametern für die Bestrahlung mit offenen Feldern sind es bei der IMRT in der Regel 50 bis 400 zu bestimmende Intensitätsamplituden (Wannemacher et al., 2006, p. 287).

Aus diesem Grund geht jeder IMRT eine computeroptimierte inverse Strahlentherapieplanung voraus. Im Gegensatz zur 3D konformalen RT werden hierbei die Zielvolumina und OARs bereits vor Dosisberechnung mit Gewichtungsfaktoren belegt. Kernstück der Bestrahlungsplanung ist das dreidimensionale Patientenmodell, das auf der Basis von CT-

Schnittbild-Datensätzen rekonstruiert wird. Eine zusätzliche MRT-Untersuchung kann zur besseren Abgrenzung von Zielvolumen und OARs sinnvoll sein (Brahme, 1999). Es können zwar auf Basis von MRT-Daten die physikalischen Dosisverteilungen nicht direkt berechnet werden, aber es hat sich bei der Zielvolumendefinition und durch die Möglichkeit der beliebigen Schnittführung von Vorteil erwiesen, die CT- und MRT-Schichten miteinander zu fusionieren. So kann die Zielvolumendefinition auf den MRT-Schichten erfolgen und anschließend auf die entsprechenden Schichten des Bestrahlungsplans übertragen werden. Demnach ist es möglich trotz der physikalischen Bestrahlungsplanung auf CT-Basis die zusätzlichen Informationen der MRT und ggf. auch die PET-Daten in den Bestrahlungsplan zu integrieren (Reiser et al., 2011, pp. 109-110).

Es werden bei der IMRT zwei Techniken unterschieden. Zum einen gibt es die statischen IMRT-Techniken („Step and Shoot“), deren Strahlung während der Einstellung jedes Segments unterbrochen wird. Zum anderen gibt es die dynamischen IMRT-Techniken („Sliding Window“), bei denen die Feldform unter Bestrahlung verändert wird. Eine Weiterentwicklung der dynamischen IMRT-Technik ist die Tomotherapie und die Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT). Beide Verfahren sind arc-basierte IMRT-Techniken. Die Tomotherapie stellt die Anwendung einer intensitätsmodulierten helikalen Rotationstechnik dar, bei der ein Fächerstrahl durch gleichzeitigen Tischvorschub auf einer Kreisbahn um die zu bestrahlende Region rotiert (Sauer, 2009, p. 199).

Die VMAT-Technik ermöglicht dagegen eine Veränderung der Feldform durch dynamische Lamellenblenden unter Bestrahlung, bei gleichzeitiger Rotation des Strahlerkopfes (360° Bogenbestrahlung). Insgesamt haben beide Arc-basierten Techniken (Tomotherapie und VMAT) den Vorteil der besseren Organschonung. Zum Beispiel ist die mittlere Dosis für den Spinalkanal, die Parotiden usw. bei der Tomotherapie 2 % niedriger als bei VMAT und 5,2 % niedriger als bei der herkömmlichen IMRT (Rao et al., 2009).

Die Nachteile der IMRT sind der meist höhere Zeitaufwand für die Planung und Bestrahlung des Patienten, sowie der stärkere Einfluss von Bewegungsartefakten auf die Genauigkeit der Dosisapplikation und infolgedessen das höhere Risiko von Unter- bzw. Überdosierungen. Allerdings versucht man, diese Unsicherheiten durch Bildgebung („image guidance“) und verbesserte Lagerungstechniken zu kompensieren. Die IMRT-Technik ist kostenintensiver und die Gesamtdosis ist aufgrund der gesteigerten „beam on“ Zeit und Streustrahlung höher, sodass größere Körperareale eine niedrige Strahlenbelastung erhalten. Dadurch könnte sich eventuell das Risiko für die Entstehung von Sekundärmalignomen erhöhen. Bei Kopf-Hals-Tumoren können die Unterschiede der Ganzkörperdosis zwischen konventioneller und IMRT-Bestrahlung um 0,5 Sv liegen (Followill, Geis, & Boyer, 1997). Ferner könnte es im Zielvolumen zu Dosispitzen („hot spots“) oder Unterdosierungen kommen, welche grundsätzlich das

therapeutische Ergebnis beeinflussen können. Daher ist die Vermeidung von Dosisinhomogenitäten mit der inversen Bestrahlungsplanung und der Optimierung der Bestrahlungsparameter von großer Bedeutung.

Im Kopf-Hals-Bereich bietet die IMRT vor allem durch die Möglichkeit der Dosisreduzierung der kontralateralen Glandula parotis und damit der Risikominimierung einer Xerostomie deutliche Vorteile. Neben Sehnerven, Innen- und Mittelohr, Temporallappen und Kiefergelenk sind es vor allem die Speicheldrüsen, deren Schädigung eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge haben. Eine weitere Indikation stellt die Schonung des zentralen Nervensystems (Hirnstamm und Temporallappen) bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen dar und schlussendlich kann es zur Schonung des Larynx bei laryngealen und hypopharyngealen Karzinomen verwendet werden (DeVita et al., 2011, p. 732). Der klinische Einsatz der IMRT erfolgte zunächst beim Prostatakarzinom und bei Tumoren im Schädelbasis- und Kopf-Hals-Bereich. Heute wird die IMRT zur Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren generell empfohlen (O'Sullivan, Rumble, & Warde, 2012). Abbildung 2 zeigt einen modernen Linearbeschleuniger mit integriertem CT, der aktuell zur IMRT und Stereotaxie Behandlung im Klinikum rechts der Isar angewandt wird.



Abbildung 2: Linearbeschleuniger mit integriertem CT (Klinikum rechts der Isar Technische Universität München, 2018)

1.3.3 Wirkung und Nebenwirkung der Strahlentherapie

Bei der RT tritt die energiereiche Strahlung in Wechselwirkung mit der durchstrahlten Materie und überträgt dabei ihre Energie auf die Atome und Moleküle der Materie. Die Reihe von Reaktionen, die vom physikalischen Primärereignis der Energieabsorption bis hin zum biologischen Effekt führen, kann unmittelbar oder verzögert über verschiedene Zwischenreaktionen erfolgen. Dies bildet die Grundlage weshalb Strahlenreaktionen zu

unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Der Ablauf dieser Reaktionskette setzt sich nach der beschriebenen physikalischen Phase mit der radiochemischen (Bildung von Radikalen) und der biochemischen (Veränderung von Biomolekülen wie DNA und Membranen) Phase fort. Die Wirkung der RT beruht vorwiegend auf einer Erzeugung von chromosomaler Schädigung durch DNA- Brüche, welche in der letzten biologischen Phase schließlich zum induzierten Zelluntergang führen kann. Während des gesamten Ablaufs der verschiedenen Phasen sind Erholungen und Reparaturen möglich. Hieraus ergeben sich zwei Formen von Strahlenschäden. Der subletale Strahlenschaden ist reparabel, wenn kein weiterer Strahlenschaden hinzukommt. Er ist der Grund für die Entwicklung der fraktionierten Strahlentechnik, da somit die Zahl der überlebenden Zellen größer ist als nach einer Einzelbestrahlung. Im Gegensatz dazu steht der potentiell letale Strahlenschaden, bei dem durch eine Unterbrechung des Zellzyklus mehr Zeit für Erholungsvorgänge zur Verfügung steht. Dieser Mechanismus erklärt die Strahlenresistenz nicht proliferierender Tumorzellen. Die Erholung bzw. Reparatur von Strahlenschäden dauert unterschiedlich lange an und zeigt, dass das Ausmaß eines Strahlenschadens abhängig ist von der Zeitspanne, in der eine Dosis appliziert wird. Somit hat eine Fraktionierung in mehrere kleine Einzeldosen eine geringere biologische Wirkung als größere Einzeldosen. Mit Hilfe von Dosis-Effekt-Kurven kann die Erholungs- und Reparaturfähigkeit von verschiedenen Geweben bestimmt werden und so das Risiko von Nebenwirkungen bei der RT eingeschätzt werden. Gewebe mit einer guten Erholungsfähigkeit zählen zu den spät reagierenden Geweben und können durch Fraktionierung geschont werden. Zu diesen spät reagierenden Geweben zählen z.B. Gehirn, Rückenmark, Niere, Lunge und Bindegewebe. Demgegenüber stehen früh reagierende Gewebe mit einer geringen Erholungsfähigkeit. Dazu gehören die meisten malignen Tumore (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome), aber auch Normalgewebe wie Schleimhäute (Mundschleimhaut, Dünn- und Dickdarm) und das Knochenmark. Wird fraktioniert oder protrahiert bestrahlt, kann sich spät reagierendes Gewebe im Bestrahlungsintervall erholen, die früh reagierenden Gewebe werden jedoch nicht geschont. Aufgrund dieses zytologischen Unterschieds zwischen früh reagierenden Tumorgeweben und gesundem Normalgewebe ergibt sich eine therapeutische Breite, in der das Normalgewebe im Allgemeinen in den Bestrahlungsintervallen einen bestimmten Dosisbereich toleriert und sich langfristig erholen kann, die Tumorzellen jedoch effektiv zerstört werden. Zudem wird anhand des Bestrahlungsplans im PTV eine homogene effektive Strahlendosis und im benachbarten Normalgewebe eine niedrige Dosis mit steilem Dosisgradienten angestrebt. Jedoch enthält das PTV häufig mehr Normalgewebe als Tumorgewebe. Somit entsteht trotz Verwendung moderner RT-Techniken immer auch eine Belastung des Normalgewebes im Bestrahlungsfeld. Um die Folgen einer RT abschätzen zu können, wird der Begriff der Toleranzdosis (TD) verwendet. Sie bezeichnet Dosisgrenzwerte, bei denen eine unerwünschte

Strahlenfolge mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintritt. Allerdings muss beachtet werden, dass bei zunehmendem Volumen die Toleranzdosis abnimmt (Sauer, 2009, pp. 107-164).

1990 wurden vom National Cancer Institute in den USA standardisierte Dokumentationen, die Common Toxicity Criteria (CTC), zur Erfassung strahlungsbedingter Nebenwirkungen entwickelt. Zusätzlich existiert noch eine internationale Systematik zur Erfassung von radiogenen Spätfolgen, die LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue – Subjective, Objective, Measures, Analytic Criteria). Seit 2010 können sämtliche Nebenwirkungen mit dem international etablierten System der CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Events) des National Cancer Institute (NCI)/National Institutes of Health (NIH) erfasst und aktualisiert werden. Im Unterschied zu den vorherig genannten Systemen werden die Nebenwirkungen hierbei unabhängig von der Vorbehandlung und dem Zeitpunkt des Auftretens erfasst.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verschiedenen Klassifikationen die Strahlentoxizität im Normalgewebe in der Regel in vier Schweregrade einteilen, wobei Grad 1 die mildeste und Grad 4 die stärkste Toxizität darstellt (Wolff et al., 2012). Des Weiteren werden die radiogenen Strahlenreaktionen nach ihrem zeitlichen Auftreten unterteilt in akute/subakute und späte/chronische Nebenwirkungen. Die akuten Nebenwirkungen sind definiert als therapiebedingte Beschwerden, die während der RT oder innerhalb der ersten 90 Tage nach Abschluss der Tumorthherapie auftreten. Beeinträchtigungen die danach beobachtet werden, gelten als späte Nebenwirkungen (Perez & Brady, 1993 a, 1993 b). Akute als auch späte Nebenwirkungen treten je nach Gewebetyp in fast jedem Organ des Körpers auf. Der Grad ihrer Ausprägung ist abhängig vom Bestrahlungsfeld, der applizierten Dosis und inwiefern eine begleitende Chemotherapie nötig ist und verhält sich proportional zur Aggressivität des Behandlungsplans (DeVita et al., 2011, p. 782). Mit Ausnahme von konsekutiven Strahlenfolgen, bei denen schwere akute Reaktionen die Manifestation von späten Strahlenfolgen beeinflussen (z.B. Mundschleimhaut und Haut), verlaufen akute und späte Nebenwirkungen in der Regel unabhängig voneinander (Dörr & Trott, 2000, pp. 9-24).

1.3.3.1 Akute Nebenwirkungen

Akute Strahlenreaktionen (ab Tag 1 bis Tag 89) treten während der RT oder innerhalb von Tagen bis Wochen auf und sind meist reversibel. Sie sind Ausdruck einer Schädigung rasch proliferativer Gewebe, welche wie bereits in Kapitel 1.3.3 beschrieben zu den früh reagierenden Geweben mit einem hohen Zellumsatz zählen, wie zum Beispiel Schleimhautzellen, Zellen des blutbildenden Systems und Drüsenzellen (Sauer, 2009). Im Allgemeinen zeigen sich akute Strahlenreaktionen in Form von Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erschöpfung und bei gleichzeitiger Chemotherapie auch mit Übelkeit und Erbrechen. Bei der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich (mit/ohne Zytostatikabehandlung) ist laut der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) der Deutschen Krebsgesellschaft die Mukositis die wichtigste akute Nebenwirkung (Wolff et al.,

2012). Sie stellt eine entzündliche, schmerzhafte Schädigung des Schleimhautepithels und der Submukosa des bestrahlten Aerodigestivtraktes dar und kann bei stärkerer Schädigung die Nahrungsaufnahme soweit einschränken, dass die Anwendung einer PEG- Sonde und eine stationäre Betreuung des Patienten erforderlich ist. Neben der Schleimhaut sind auch häufig die äußere Kopf-, Gesichts- und Halshaut von akuten Strahlenschäden in Form einer Radiodermatitis betroffen. Sie stellt eine Entzündung der Haut mit Rötung, Schuppung und manchmal Epitheliolysen und Ulzera dar. Aufgrund inflammatorischer Prozesse kann es zu einer Ödembildung kommen. Ein interstitielles Ödem ist ebenfalls bereits während der RT in den Speicheldrüsen aufgrund einer Permeabilitätsstörung der Endothelzellen in den periduktalen Kapillaren zu beobachten. Dieses komprimiert nachfolgend die Ausführungsgänge und führt zu einer progredienten Obstruktion. Die akute klinische Symptomatik äußert sich in Xerostomie, Verschleimung durch Eindickung des Speichels und Geschmacksveränderungen.

Durch die Störungen der Blutbildung im Knochenmark kann ein Abfall der Leukozyten und Thrombozyten beobachtet werden. Befindet sich der Kehlkopf im Bestrahlungsgebiet, kann eine Schwellung der Stimmbänder eine Dysphonie verursachen.

Je nach Ausmaß kann eine akute Strahlenreaktion als Behandlungskomplikation zur Abweichung vom Therapieplan führen (Wolff et al., 2012).

1.3.3.2 Späte Nebenwirkungen

Späte Strahlenreaktionen treten definitionsgemäß ab dem 90. Tag auf und verlaufen meist progredient (Sauer, 2009). Mit einer Häufigkeit von 5 bis 11 % sind sie vor allem in den langsam reagierenden Geweben, die eine lange Umsatzzeit haben, zu beobachten. Sie bleiben zum großen Teil asymptomatisch, können den Patienten aber auch erheblich beeinträchtigen. Im Allgemeinen sind die Ursachen Fibrose, Strikturen, Stenosen, Denervation und Nekrose. Die Folge sind Verhärtungen des Unterhautfettgewebes (Vernarbung und Verhärtung der Haut), des Bindegewebes und der Muskulatur, Atrophie durch den dauerhaften Verlust von funktionsfähigen Organzellen, Lymphödem sowie Verödung der versorgenden kapillaren Blutgefäße mit Erweiterung der vorangehenden kleinen Arterien und Venen (Teleangiektasien) und der daraus resultierenden Funktionseinbuße des bestrahlten Organs. Konsekutive Späteeffekte spielen bei der irreversiblen Schädigung der Drüsenfunktion durch Zelluntergänge, strahlenbedingte verminderte Zellteilung und fibrotischen Umbau eine Rolle. Aufgrund des Mangels an funktionstüchtigen Zellen des Drüsenorgans können nur noch minimale Speichelmengen produziert werden.

Die Mundtrockenheit (radiogenes „Sjögren-Syndrom“) zieht verschiedene Dysfunktionen nach sich, die sich hauptsächlich auf die Nahrungsaufnahme auswirken, aber auch Zahnhartsubstanzschäden (J. Hey et al., 2013) durch den fehlenden Reinigungs- und Remineralisierungseffekt des Speichels sowie Veränderungen des Geschmacks (Tribius et al.,

2013) zur Folge haben. Die als allgemeine Spätfolge einer RT oben genannte Fibrose verursacht im Kopf-Hals-Bereich Veränderungen der Kau- und Schluckmuskulatur, die in einer Einschränkung der Schluckfunktion und der Mundöffnung (Trismus) resultieren kann. Besonders bei der RT eines Karzinoms des Zungenbunds ist die Schluckfunktion maßgeblich durch eine Funktionsbeeinträchtigung des Stempeldrucks der Zunge beeinträchtigt. Eine weitere mögliche Nebenwirkung der RT ist die Osteoradionekrose, besonders bei Vorliegen einer Tumorerosion des Unterkiefers ist das Risiko erhöht, da dieser Bereich bei einer RT im Kopf-Hals-Bereich im direkten Strahlenfeld liegt (Glanzmann & Gratz, 1995; Tong, Leung, Cheng, & Sham, 1999). Bei 5 % der bestrahlten Patienten kommt es zur Infektion der Osteoradionekrose welche zum Teilverlust des Unterkiefers führen kann. Selten befindet sich das Auge oder das Innenohr im Bestrahlungsbereich, sodass eine Beeinträchtigung des Sehvermögens und des Gehörs sehr selten vorkommt. Nach einer Bestrahlung von Nasenhöhle und Nasenrachenraum ist allerdings eine Beeinträchtigung des Riechvermögens nicht auszuschließen. Ebenfalls kann bei Nasopharynxkarzinomen ein transientes ZNS-Syndrom entstehen (DeVita et al., 2011, p. 772). Im Halsbereich können eine Abschwächung der Schilddrüsenfunktion, eine Entzündung der Kehlkopfknorpel sowie eine Carotis-Stenose auftreten.

Das Risiko später einen Zweittumor zu entwickeln ist durch die Bestrahlung in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie geringfügig erhöht.

1.3.3.3 Individuelle Unterschiede in der Ausprägung von Strahlenschäden

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen sowie ihr Grad korreliert mit der erhaltenen Dosis, der Strahlenempfindlichkeit der bestrahlten Organe und der individuellen Prädisposition zur strahleninduzierten Nebenwirkung des Patienten (Individuelle Radiosensitivität). Anhand einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass bei standardisierten Therapieschemata die Radiosensibilität von Tumor- und Normalgewebe Unterschiede zwischen den Patienten aufzeigte (Tucker, Turesson, & Thames, 1992). Faktoren, die die Strahlenempfindlichkeit beeinflussen sind zum einen Patienten-assoziierte Faktoren wie beispielsweise Alter, exogene Noxen, Komorbiditätsfaktoren und intrinsische Strahlensensibilität (Tucker et al., 1992). Zum anderen sind es auch therapieabhängige Faktoren, zu denen z.B. das Fraktionierungsschema, das Bestrahlungsvolumen oder die Strahlenart zählen. In der Studie von Bentzen und Overgaard (Bentzen & Overgaard, 1994) konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit und Schwere der Normalgewebsschäden zunimmt. Gerade im Kopf-Hals-Bereich spielt die chronische Reizung durch exogene Noxen wie Alkohol und Rauchen eine bedeutende Rolle und hat einen erheblichen Einfluss auf den Grad der Mukositis (Dörr & Riesenbeck, 2000, pp. 130-142). Neben Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder entzündlichen

Darmerkrankungen sind es auch genetische Syndrome die mit einer erhöhten Strahlensensibilität einhergehen.

Derzeit wird vermutet, dass aufgrund der intrinsischen Radiosensibilität auch Patienten die keine Risikofaktoren aufweisen, betroffen sein können (Bentzen & Overgaard, 1994). Es wird angenommen, dass aufgrund der Strahlenexposition eine genomische Instabilität im gesunden Gewebe wie auch in Krebsvorläuferzellen verursacht wird, welche zu Veränderungen bei der Induktion und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen führt und somit ein erhöhtes individuelles Risiko für die Ausbildung strahleninduzierter Akut- und Spätschäden darstellt (Reiser et al., 2011).

1.3.3.4 Prophylaktische Maßnahmen

Um die Nebenwirkungen der Radio-(Chemo-)Therapie zu reduzieren, werden prophylaktische Maßnahmen vor und während der RT empfohlen. Hierzu zählen die HNO- Untersuchung sowie die zahnärztliche Kontrolluntersuchung vor der RT, die unter anderem das Ziel hat entzündliche Erkrankungen der Zähne, des Zahnhalteapparates und des Knochens zu diagnostizieren. Bei Bedarf kann somit eine konservierende und/oder chirurgische Zahnsanierung vor der RT erfolgen, mit dem Ziel Komplikationen während der RT zu vermeiden. Eine weitere zahnärztliche Betreuung während und nach der RT kann das Risiko des Zahnverlustes minimieren, welcher mit einer Osteomyelitis einhergehen kann, und ermöglicht der Strahlenkaries entgegenzuwirken. Ebenfalls relevant ist die Anfertigung einer Fluoridierungsschiene und bei metallischen Zahnrestorationen eines Weichgewebsretraktors, welcher in Form einer Schiene die Streustrahlung reduziert und spät auftretenden Ulzerationen der Zunge im Bereich von metallischen Restaurationen vorbeugt. Während der RT sind prophylaktische und therapeutische Maßnahmen einer strahleninduzierten Mukositis, eine adäquate Analgesie, Betreuung bei Depression, Erhalt der Nutrition und ein gutes Monitoring besonders wichtig. Zu den prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen der Mukositis gehört eine gute Basis-Mundpflege und Mundspülungen, antimykotische Prophylaxe sowie säurebindende Mittel beziehungsweise Protonenpumpenhemmer. Symptomatisch wird die Mukositis durch eine suffiziente Schmerztherapie behandelt. Das Spektrum reicht hier entsprechend der WHO-Richtlinien von topischen Analgetika bis hin zur Opioidtherapie (Wolff et al., 2012). Die durch Radio-(Chemo-)Therapie hervorgerufene Xerostomie kann als akute und späte Strahlenreaktionen auftreten. Das Ausmaß der Xerostomie kann mittels IMRT, welche eine Dosisreduktion im Bereich der Parotis ermöglicht, verringert werden (Chao et al., 2001). In einer Studie von Fisher (Fisher et al., 2003) konnte gezeigt werden, dass eine dreimal tägliche Gabe von 5 mg Pilocarpin im Vergleich zur Placebogruppe zu einer signifikant verbesserten unstimulierten Speichelflussrate und verbesserten Symptomatik nach drei Monaten führte. Für Patienten die eine adäquate orale Nutrition nicht aufrechterhalten können, besteht die Möglichkeit eine

ergänzende oder primäre Ernährung via Magensonde zu erhalten. Hierbei ist es ratsam den Patienten weiterhin schlucken zu lassen, wenn eine Aspiration anhand einer phoniatischen Untersuchung ausgeschlossen wurde. Sollte der Patient nach der RT die Schluckfähigkeit gänzlich verloren haben, sollte eine transnasale Magensonde, die gleichzeitig als Stent für den Pharynx fungiert, eingesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die enterale Ernährung über eine PEG- Sonde. Zu beachten ist, dass aufgrund der ausgesetzten Funktion des Digestivtraktes eine komplette pharyngeale Stenose oder ein Funktionsverlust des oberen Aerodigestivtraktes als Konsequenz auftreten kann (DeVita et al., 2011, pp. 781-782). Für die Prävention oder die Behandlung von Strahlenschäden an der äußeren Haut im Kopf-Hals-Bereich liegen derzeit keine Empfehlungen vor. Die Anwendung von Aloe Vera Gel oder Sucralfat enthaltenden Cremes wurde diskutiert, es konnte jedoch kein Vorteil nachgewiesen werden. Ebenfalls zeigte ein Waschen während der RT keine erhöhte strahleninduzierte Hauttoxizität (Wolff et al., 2012).

1.3.3.5 Rehabilitation

In der Regel liegt der Fokus der Rehabilitation der Patienten nach erfolgter RT auf der Linderung von Xerostomie, Mukositis, dem Mobilitätserhalt der oropharyngealen Muskulatur, der Verbesserung der Schluckfunktion und einem dadurch reduziertem Aspirationsrisiko sowie der Verbesserung der Stimmfunktion und Kommunikation. Eine Verbesserung der Schluckfunktion und Verringerung der Aspirationsgefahr ermöglichen Schluckübungen, Haltungsveränderungen oder kompensatorische Schluckmuster wie das Mendelsohn-Manöver, die die Beweglichkeit, die Muskelkraft und die Koordination des Schluckaktes verbessern (Gaziano, 2002; C. Lazarus, Logemann, & Gibbons, 1993). Zudem kann die richtige Wahl von Bolusgröße und Konsistenz eine Optimierung bewirken. In der ersten Phase der Genesung werden hierbei vor allem andgedickte Flüssigkeiten und Pürees zur Ernährung empfohlen, da aufgrund des meist unvollständigen laryngealen Verschlusses das Aspirationsrisiko beim Verzehr von Flüssigkeiten erhöht ist.

Defizite der Stimmfunktion treten oft bei operativ behandelten Kopf-Hals-Tumor Patienten auf, sind aber auch keine Seltenheit nach RCT, da es auch ohne erfolgte Resektion zu unpräziser Artikulation, veränderter Nasalität oder Störung der Phonation als Folge von Gewebeeränderung und Nervenschädigung kommen kann. Zudem zeigt sich häufig eine beeinträchtigte Respiration aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen oder pulmonaler Resektion eines zweiten Primärtumors der Lunge, was einen negativen Effekt auf die Stimmfunktion bzw. das Stimmvolumen hat. Eine wichtige Komponente der Stimmbildung ist die Resonanz, die bei Veränderung des weichen Gaumens und der lateralen oder posterioren Pharynxwand zu einer hyper-/hyponasalen Stimme führt. Um einen Klang in eine verständliche Sprache zu formen benötigt es eine präzise Feinabstimmung der Spannkraft und Beweglichkeit von Zunge, Lippen, Kiefergelenk, Gaumen und Rachenmuskulatur. Eine

Sprachtherapie kann eine Optimierung der Respiration, Artikulation und Stimmintensität bewirken. Die Rehabilitation nach einer Laryngektomie kann operativ mit einem sog. Shunt-Ventil, das eine Verbindung zwischen Luftröhre und Speiseröhre herstellt, erfolgen. Alternativ kann mit speziellen Techniken die Ösophagusersatzstimme, bei der die obere Speiseröhrenmuskulatur zur Stimmerzeugung genutzt wird, erlernt werden. Rekonstruktionen oder die Anwendung von Stimmprothesen stellen eine weitere Maßnahme der Versorgung dar.

Neben den vielfältigen Möglichkeiten der Rehabilitation ist es wichtig zu beachten, dass patientenspezifische Faktoren, wie das Fortsetzen von Nikotin- oder Alkoholkonsum, Refluxerkrankungen und die individuelle Gewebereaktion auf die Bestrahlung (siehe Kapitel 1.3.3.3 Individuelle Unterschiede in der Ausprägung von Strahlenschäden), einen bedeutenden Einfluss auf das Therapieresultat der Patienten haben und somit einen wichtigen individuellen Part bei der Rehabilitation darstellen (DeVita et al., 2011, pp. 781-787).

1.3.4 Auswahl der Risikostrukturen für diese Studie und ihre Konturierung

Eisbruch et al. (Eisbruch et al., 2004) war einer der ersten, der anhand einer prospektiven Studie mit 26 Patienten, die aufgrund von Kopf-Hals-Tumoren eine RCT mittels IMRT erhalten hatten, einen Bezug zu geschädigten anatomischen Strukturen stellte. Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchungen (Videofluoroskopie, direkter Endoskopie und CT) kamen sie zu der Annahme, dass eine Fehlfunktion der pharyngealen Konstriktoren sowie des transglottischen und supraglottischen Larynx die Ursache von strahleninduzierter Dysphagie und Aspiration ist. Im Anschluss an diese Publikation folgten weitere Veröffentlichungen von Autoren zu diesem Thema, auch in Korrelation zur angewandten Dosis. Um die Studien besser vergleichen zu können, arbeitete Christianen et al. (Christianen, Langendijk, Westerlaan, van de Water, & Bijl, 2011) Richtlinien aus, anhand derer eine einheitliche Konturierung der in der Literatur am häufigsten genannten SWOARs möglich ist. Diese SWOARs waren M. constrictor pharyngis superior, medius und inferior, M. cricopharyngeus, proximaler Anteil des Ösophagus, cervikaler Ösophagus, Zungenbasis, supraglottischer und transglottischer Larynx. Die Konturierungen von Christianen et al. sowie bisheriger Autoren basierten in der Regel auf CT-Bildgebungen. In dieser Studie wurden zur genaueren Konturierung MRT-Aufnahmen verwendet und es wurden bis auf den cervikalen Ösophagus alle oben genannten SWOARs untersucht. Die Abbildungen 3 und 4 geben einen Überblick über die in dieser Studie ausgewählte Muskulatur des Pharynx.

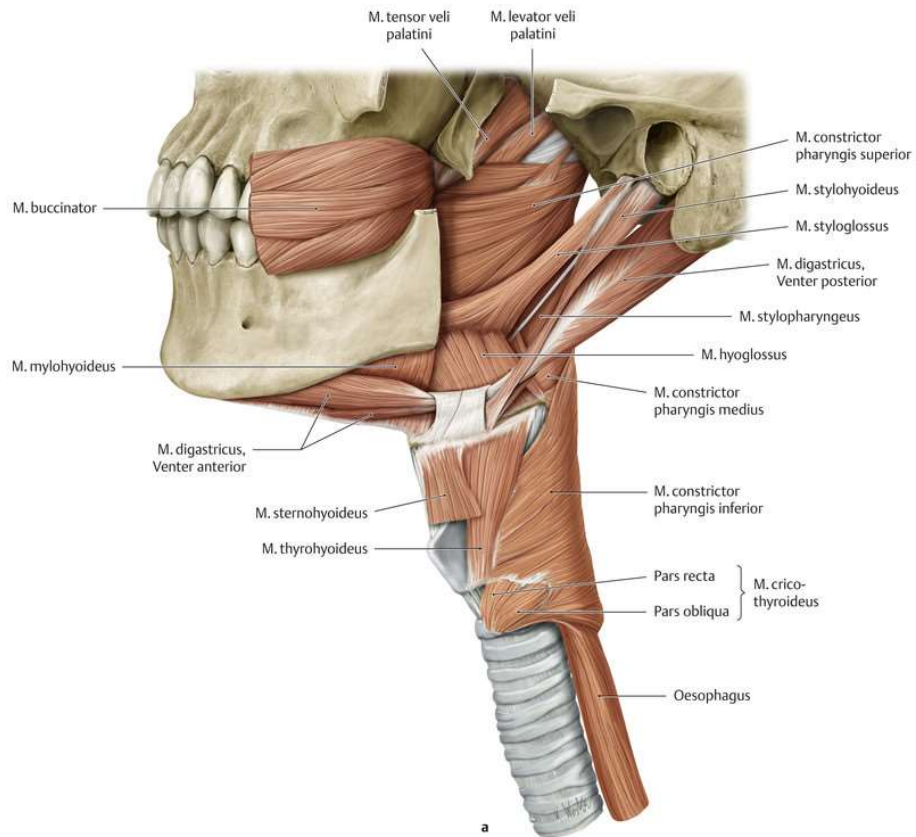


Abbildung 3: Muskulatur des Pharynx, laterale Ansicht (Schünke, Schulte, & Schumacher, 2015, p. 198)

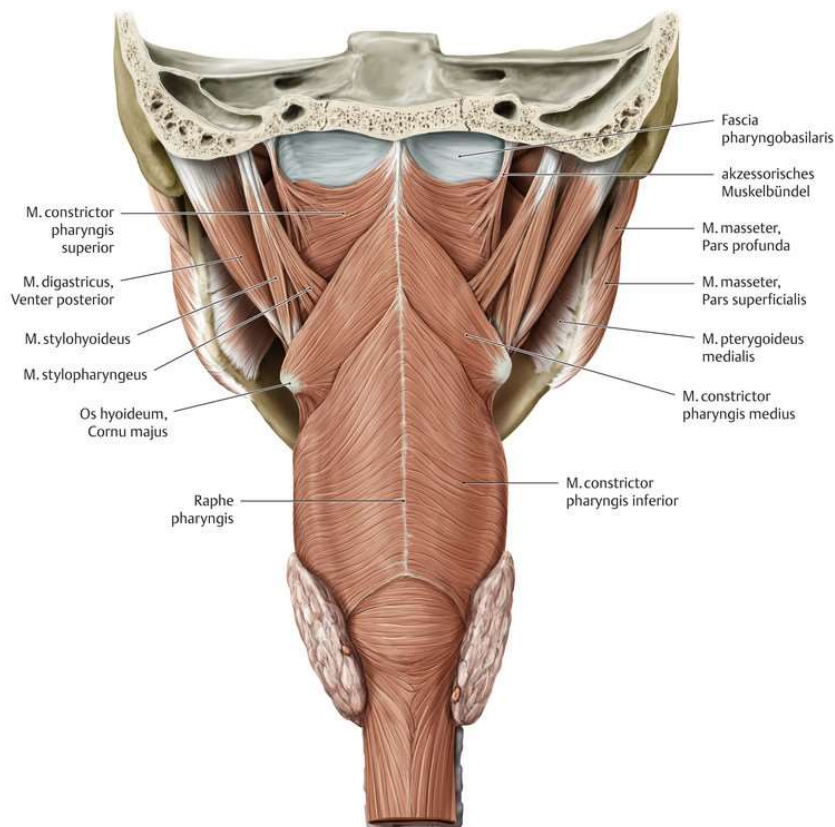


Abbildung 4: Muskulatur des Pharynx, posteriore Ansicht (Schünke et al., 2015, p. 199)

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Nummer 328/16 S). Es erfolgte zunächst eine elektronische Recherche in der klinikinternen Datenbank mit dem Programm Sectra IDS7 (Philips Essenta DR; PACS-System, Bildverarbeitungs-, Betrachtungs- und Speichersystem) bezüglich aller Patienten, die eine RT aufgrund eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2015 im Klinikum rechts der Isar erhalten hatten.

Die retrospektive Auswertung der Krankenakten umfasste die Anamnese (Beschwerden und gesundheitliche Vorgeschichte, Karnofsky-Index (KI), Größe, Gewicht), den Befund (klinische Untersuchungen, histologische Befunde), die Diagnose (ICD Code mit Lokalisation, Seitigkeit und TNM Einstufung), die Therapie (adjuvante oder definitive RT, OP-Techniken, Technik und Art der Bestrahlung, Dosis, Tumolvolumen und ob eine Chemotherapie zusätzlich durchgeführt wurde) sowie die Nachsorge (Überleben, Symptome innerhalb der ersten sechs Monate nach der Bestrahlung und nach einem Jahr). Unter anderem wurde der KI, der zu Beginn der Therapie und im weiteren Verlauf erfasst worden war, in die Auswertung mit einbezogen. Die mediane Nachsorge (von der Diagnosestellung bis zum letzten Kontakt/Todesdatum) betrug 1,8 Jahre (Spannweite: 0,4 – 4,3 Jahre).

2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden Daten von Patienten, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2015 aufgrund eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden, ausgewertet. In diese Untersuchung miteinbezogen wurden alle Patienten jeden Alters, die vor, während und nach der RT eine MRT-Bildgebung erhalten hatten. Dabei wurden Patienten mit definitiver RT, definitiver simultaner RCT, adjuvanter RT und adjuvanter simultaner RCT eingeschlossen. Die Zeitspanne zwischen der MRT-Bildgebung und dem Bestrahlungsbeginn bzw. -ende betrug im Durchschnitt 16 bzw. 54 Tage (siehe Kapitel 2.3 Konturierung). Das Fehlen einer dieser Aufnahmen führte zum Ausschluss des Patienten aus dieser Studie. Des Weiteren mussten die MRTs die für die Studie relevanten Strukturen insgesamt, vollständig und in guter Qualität darstellen.

Von den 780 ermittelten Patienten erfüllten 17 die Einschlusskriterien dieser Studie. Hiervon waren sechs (35 %) der Patienten weiblich und elf (65 %) männlich. Zu Beginn der RT (erster Tag) betrug das Durchschnittsalter der Patienten 54 Jahre mit einer Altersspanne von 19 bis

67 Jahren. Bis auf einen Patienten mit einer malignen blastären Neoplasie und einem Patienten mit einem plattenepithelialen papillär-exophythischen Karzinom zeigte der histopathologische Befund bei allen anderen Patienten (88 %) ein Plattenepithelkarzinom. Mit Ausnahme eines Patienten, der wegen eines Lokalrezidivs behandelt wurde, handelte es sich bei allen anderen Patienten um die Erstdiagnose eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich. Die Patienten erhielten alle eine kurative intensitätsmodulierte RT (IMRT), welche im Zeitraum 5/2012 bis 8/2015 stattgefunden hatte. Zusätzlich zur Bestrahlung erhielten 82 % (14 Patienten) eine platinhaltige (Cisplatin) Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten 13 der 17 Patienten. Die vorliegende Doktorarbeit hat einen retrospektiven und einen prospektiven Teil. Zur besseren Unterscheidung wurde für den retrospektiven Teil der Begriff Patient und für den prospektiven Teil der Begriff Proband gewählt.

2.3 Konturierungen der MRT-Aufnahmen

Die Planungs-CTs mit denen die konturierten MRTs fusioniert wurden, hatten eine einheitliche Bildmatrix von 512 x 512 und eine Schichtdicke von 3 mm. Die MRTs wiesen Unterschiede in der Bildmatrix auf. Im Median betrug die Bildmatrix der MRTs 384 x 384 (mit einem Minimum von 256 x 256 und einem Maximum von 672 x 672) und einer Schichtdicke von 5 mm (min. 4 mm und max. 5 mm). Es wurden T1 und T2 Sequenzen sowie transversale und sagittale Schichtpositionen verwendet.

Die Konturierung der SWOARs erfolgte nach den Richtlinien von Christianen et al. Die in dieser Studie konturierten SWOARs waren M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. constrictor pharyngis inferior, M. cricopharyngeus, proximaler Anteil des Ösophagus, Zungenbasis, supraglottischer Larynx, transglottischer Larynx. In dieser Studie wurden somit alle SWOARs der Studie von Christianen et al. mit Ausnahme des cervicalen Ösophagus ausgewertet. Lediglich der proximale Anteil des Ösophagus wurde in der sagittalen Ansicht konturiert. Hierbei wurde abweichend von den Richtlinien von Christianen et al. der erste Zentimeter im Diameter konturiert, welcher von Christianen et al. als erster Zentimeter definiert worden war. Zusammenfassend wurde die Richtlinie von Christianen et al. insofern modifiziert, dass der cervikale Ösophagus nicht konturiert wurde und der proximale Ösophagus in der sagittalen Darstellung im Diameter gezeichnet wurde (Abbildung 5). Tabelle 4 zeigt die konturierten Strukturen mit ihren anatomischen Grenzen.

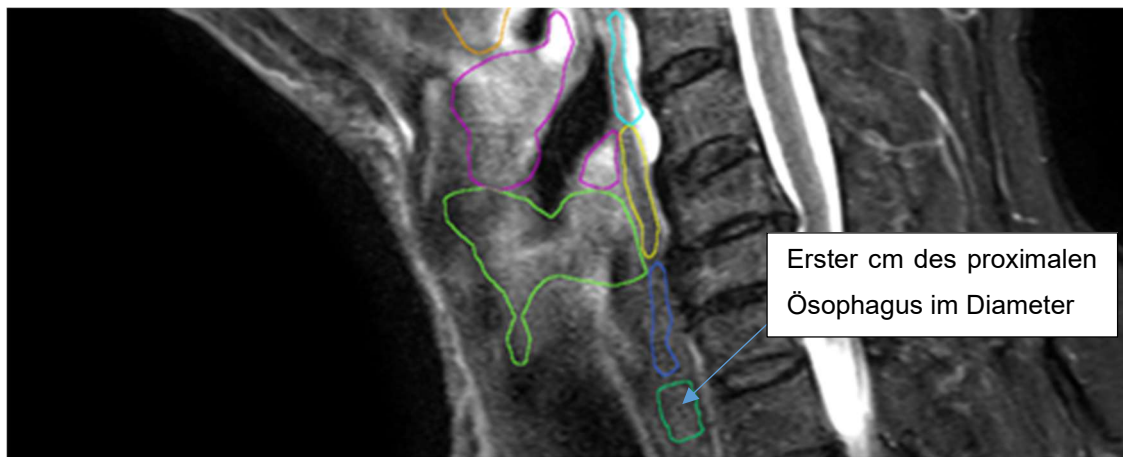


Abbildung 5: Konturierung des proximalen Ösophagus (screen shot)

Die Bereiche der SWOARs, die von Tumorgewebe infiltriert und somit unkenntlich waren, wurden von der Konturierung des Volumens ausgeschlossen. Eine Kontrolle der Konturierungen fand durch eine Oberärztin (SP) der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums statt. Die Konturierung erfolgte mittels der Bestrahlungsplanungssoftware iPlannet von Brainlab (Brainlab AG, München, Deutschland).

Tabelle 4: Anatomische Grenzen der SWOARs modifiziert nach Christianen et al.

SWOARs	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
M. constrictor pharyngis sup.	Caudalste Stelle des Hamulus pterygoideus	Inferiore Grenze von C2	Hamulus pterygoideus, Mandibula, pharyngeales Lumen	Prävertebrale Muskulatur	M. pterygoideus med.	Pharyngeales Lumen
M. constrictor pharyngis med.	Superiore Grenze von C3	Caudalste Stelle des Os hyoideum	Zungengrund, Os hyoideum	Prävertebrale Muskulatur	Os hyoideum cornu majus	Pharyngeales Lumen
M. constrictor pharyngis inf.	Erste Schicht caudal des Os hyoideum	Inferiore Grenze der Cartilago arythaenoidea	Weichgewebe des supraglott./glottischen Larynx	Prävertebrale Muskulatur	Cartilago thyroidea cornu superius	
M. crico-pharyngeus	Erste Schicht caudal der Cartilago arythaenoidea	Inferiore Grenze der Cartilago cricoidea	Posteriore Grenze der Cartilago cricoidea	Prävertebrale Muskulatur	Cartilago thyroidea, Glandula thyroidea	
Proximaler Ösophagus	Erste Schicht caudal der Cartilago cricoidea	1 cm caudal von der cranialen Grenze im Diameter	Tracheales Lumen	Prävertebrale Muskulatur	Glandula thyroidea	
Dorsales Drittel des Zungengrunds	Inferiore Grenze des Tuberculum anterius des Atlas	Superiore Grenze des Os hyoideum	Posteriores Drittel von der Strecke zwischen Mandibula und pharyngealen Lumen	Pharyngeales Lumen	Mandibula, caudal der mandibula die Breite des pharyngealen Lumens	
Supraglott. Larynx	Spitze der Epiglottis	Erste Schicht cranial der superioren Grenze der Cartilago arythaenoidea	Os hyoideum, Cartilago thyroidea	Pharyngeales Lumen, M. constrictor pharyngis inferior	Cartilago thyroidea	Pharyngeales Lumen
Transglott. Larynx	Superiore Grenze der Cartilago arythaenoidea	Inferiore Grenze der Cartilago cricoidea	Cartilago thyroidea	M. constrictor pharyngis inferior, pharyngeales Lumen	Cartilago thyroidea	Pharyngeales Lumen

Die in dieser Studie im MRT konturierten acht SWOARs werden zur Übersicht in Abbildung 6 sagittal sowie axial in den Abbildungen 7 bis 11 dargestellt. Es handelt sich hierbei um screen shots. Farblich zu unterscheiden sind M. constrictor pharyngis superior (rot), M. constrictor pharyngis medius (hellblau), M. constrictor pharyngis inferior (gelb), M. cricopharyngeus (dunkelblau), proximaler Ösophagus (dunkelgrün), dorsales Drittel des Zungengrunds (orange), supraglottischer Larynx (lila) und transglottischer Larynx (hellgrün)

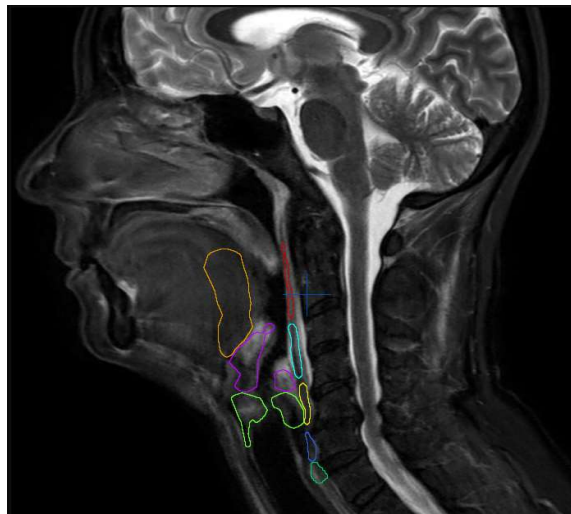


Abbildung 6: Konturierung der SWOARs im MRT sagittale Ansicht

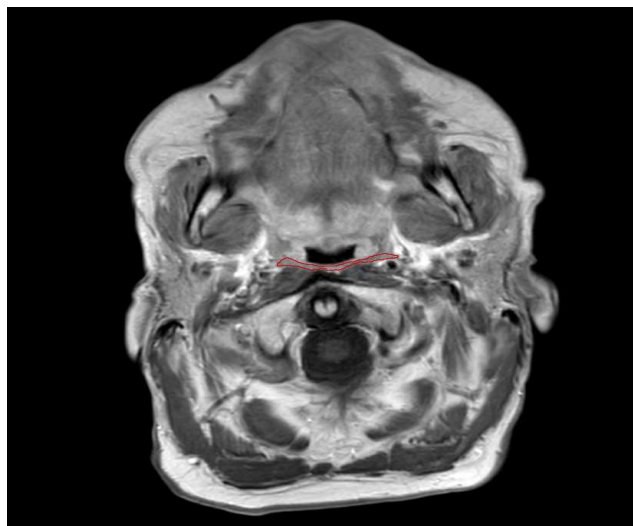


Abbildung 7: M. constrictor pharyngis sup. in der axialen Ansicht (rot)

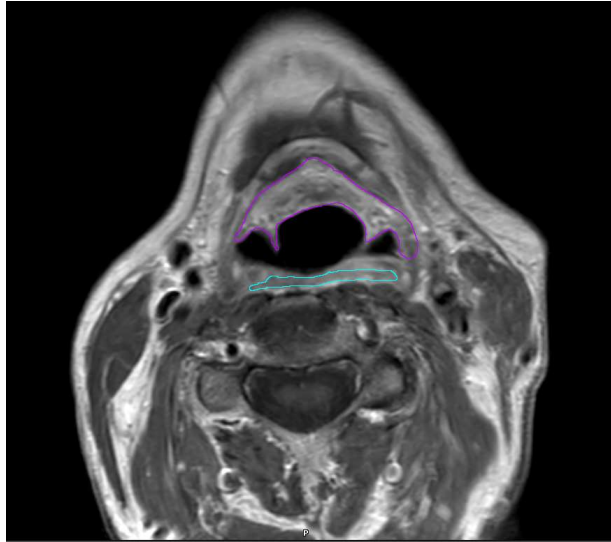


Abbildung 8: M. constrictor pharyngis med. (hellblau), supraglottischer Larynx (lila) axial

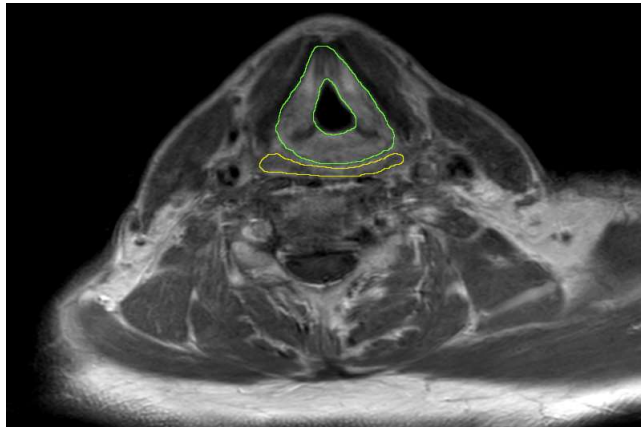


Abbildung 9: M. constrictor pharyngis inf. (gelb), transglottischer Larynx (grün) axial

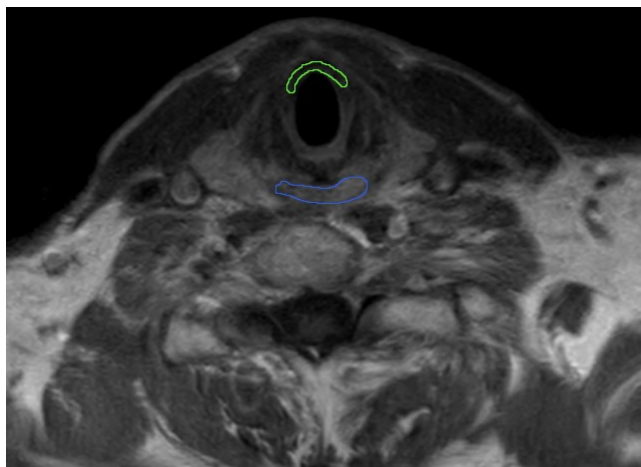


Abbildung 10: M. cricopharyngeus (dunkelblau), transglottischer Larynx (grün) axial



Abbildung 11: distales Zungengrunddrittel (orange), M. constrictor pharyn. sup. (rot) axial

Die verwendeten MRT-Aufnahmen waren in kurzen Abständen vor, während und nach der RT angefertigt worden. Der Zeitraum zwischen der ersten MRT-Aufnahme und dem ersten Bestrahlungstag betrug im Durchschnitt 16 Tage (min. 5 Tage, max. 65 Tage). Das zweite MRT wurde während der Bestrahlungsserie angefertigt. Der Abstand zwischen dem letzten Bestrahlungstag und dem dritten MRT betrug im Durchschnitt 54 Tage (min. 29 Tage, max. 93 Tage).

2.4 Dosisermittlung

Zur Ermittlung der applizierten Dosis in den SWOARs wurden die in Brainlab gezeichneten Strukturdatensätze (structure sets) in das Softwareprogramm ECLIPSE von Varian Medical Systems, Inc. 2013, importiert. Es erfolgte eine Ko-Registrierung zwischen dem CT, welches mit dem MRT zur Konturierung fusioniert worden war, und dem CT aus dem der Summenplan zur RT erstellt worden war. Anschließend konnte ein neuer Summenplan mit der jeweils bestrahlten Fraktionsanzahl erstellt werden. Eine Veränderung des Bestrahlungsplans in Form von Replanungen wurde hierbei in der Berechnung berücksichtigt, sodass für jede konturierte Struktur die erhaltene Dosis (D_{mean}) ermittelt werden konnte.

2.5 Schluckuntersuchung und Stimmtest

2.5.1 Probandenkollektiv

Im zweiten prospektiven Teil der Studie nahmen von den 13 lebenden und zur Studie postalisch eingeladenen Patienten fünf Probanden (38,5%) freiwillig an einem Stimm- und Schlucktest teil. Es waren zwei Frauen und drei Männer mit einem therapierten Kopf-Hals-Karzinom (TNM: c/pT3 und c/pT4). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 60 Jahre. Der Zeitraum zwischen dem letzten Bestrahlungstag und dem Zeitpunkt der Untersuchung lag im Durchschnitt bei 22 Monaten (6 - 48 Monate). Die Probanden hatten eine mediane Gesamtdosis von 70 Gy (66 - 70,4 Gy) bei der Bestrahlung erhalten. Zusätzlich haben alle Probanden eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten und ein operativer Eingriff wurde bei einem Probanden mittels Neck Dissection durchgeführt. Ein Proband hatte aufgrund eines Lokalrezidives inzwischen eine zweite RT erhalten. Beschwerden in Form von Dysphagie und Dysphonie waren jeweils bei zwei der Probanden aufgrund des Tumors schon vor der RT aufgetreten.

Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv der gesamten Studie (17 Patienten) bezüglich erfolgter Stimm- und/oder Schluckuntersuchungen analysiert. Hierbei stellte sich heraus, dass fünf Patienten eine Schluckuntersuchung und ein Patient eine Stimmuntersuchung im Rahmen einer konsiliarischen Betreuung erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser Auswertung werden im Kapitel 3.4.6 „Zusammenfassung der Schluck- und Stimmuntersuchungsergebnisse“ sowohl gesondert aufgeführt als auch zusammen mit den Ergebnissen der Studie beschrieben.

2.5.2 Ablauf der Studie

Zur subjektiven Bewertung einer Stimm- und Schluckstörung sowie der sich darauf beziehenden Lebensqualität füllten die Probanden zuerst drei standardisierte und validierte Fragebögen aus. Diese Fragebögen waren zum einen die deutsche Version der Anderson-Dysphagia-Inventory (ADI-D), die kurze Version des deutschen Voice-Handicap-Index sowie der EORTC QLQ- H&N 35 in deutscher Version. Anschließend erfolgte die Fiberendoskopische Schluckuntersuchung (FEES, fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) und ein Stimmtest. Bei Bedarf wurde eine weiterführende Diagnostik oder logopädische Behandlung empfohlen.

2.5.3 Fiberendoskopische Schluckuntersuchung

Nach Abschluss der klinischen Diagnostik werden apparative Hilfsmittel zur Visualisierung und Lokalisierung des Schluckproblems verwendet. Die Schluckuntersuchung mittels FEES gehört neben der Videofluoroskopie zu den Standarduntersuchungsmethoden bei schluckgestörten

Patienten. Sie ist ein bildgebendes Diagnoseverfahren für Schluckstörungen und erfolgt mittels eines flexiblen Endoskops, welches transnasal eingeführt wird und während der gesamten Untersuchung im Pharynx verbleibt (Bartolome & Schröter-Morasch, 2018). Abbildung 12 zeigt eine Schemazeichnung der FEES Untersuchung.

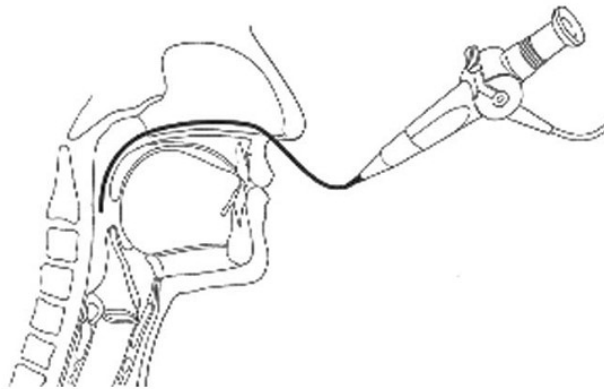


Abbildung 12: Schemazeichnung der FEES Untersuchung (Bartolome & Schröter-Morasch, 2018, p. 185)

Die Untersuchung wird im Sitzen und zunächst ohne Nahrungsaufnahme in Ruhe durchgeführt, um morphologische Strukturveränderungen (Ödeme, Narben, Entzündungen) und Speichelseen (Sekretakkumulation aufgrund von verminderter Schluckfrequenz oder reduzierter pharyngealer Kontraktion) diagnostizieren zu können. Ebenfalls zu Beginn der Untersuchung wird die Sensibilität des Larynx und Pharynx überprüft, da eine gestörte pharyngo-laryngeale Sensibilität mit einer erhöhten Aspirationsgefahr assoziiert ist, insbesondere wenn zusätzliche motorische Defizite bestehen (Aviv et al., 1996; Setzen, Cohen, Mattucci, Perlman, & Ditkoff, 2001).

Zur Beobachtung der Schluckfunktion wird die Endoskopspitze idealerweise in Höhe der Uvula platziert. Von hier aus lassen sich Valleculae, Epiglottis, Pharynxwand, Sinus piriformes und der Aditus laryngis beobachten. Liegen keine Hinweise auf eine bedrohliche Aspiration vor, kann die Überprüfung von Schluckversuchen nach Aufnahme von Nahrung in verschiedenen Konsistenzen (halbfest, flüssig und fest) erfolgen. Hierbei werden periphere und zentrale Bewegungsstörungen von Velum, Pharynx und Larynx beobachtet. Das Hauptaugenmerk liegt auf Anzeichen von Funktionsstörungen des Schluckvorgangs. Diese zeigen sich in Form von:

- **Residuen** (Aufstauung von Speichel/Nahrungsresten in den Valleculae, den Recessus piriformes, den Pharynxwänden und der hinteren Kommissur)
- **Penetration** (Überlauf in den Aditus laryngis)
- **Leaking** (unkontrolliertes vorzeitiges Eindringen des Bolus in die pharyngealen und laryngealen Bereiche während der prädeglutitiven Phase; je größer die Zeitspanne bis zur Schluckreflexauslösung ist, desto größer ist die Gefahr einer Aspiration oder Penetration)
- **Aspiration** (Übertritt unterhalb der Glottis/ subglottische Abschnitte)

Des Weiteren kann die Reaktion des Patienten durch reflektorisches Husten oder Räuspern beobachtet und die Effektivität kompensatorischer Schlucktechniken und Reinigungsmanöver (willkürlicher Hustenstoß, Räuspern, Nachschlucken) überprüft werden.

Nach dem endoskopischen Befund lässt sich anhand von Bewertungsskalen eine Schweregradeinteilung der Penetration und Aspiration treffen. Ebenfalls ist eine phasenspezifische Zuordnung der Dysphagie nach Lokalisation (oral, pharyngeal, ösophageal) und Physiologie (prä-, intra-, postdeglutitive Störung) möglich. Aufgrund der FEES- Untersuchungsbefunde kann dem Patienten eine geeignete Kostform und Konsistenz empfohlen werden, wie auch eine logopädische Therapie zur Verbesserung der kompensatorischen Maßnahmen und Schlucktechniken. Eine weiterreichende Therapiemöglichkeit stellt die Sondenernährung und das Tracheostoma dar (Mellies, Kley, Genten, & Birkmann, 2009; Wendler, Seidner, & Eysholdt, 2014).

Ein großer Vorteil gegenüber der komplementären Videofluoroskopie, die eine radiologische Untersuchungsmethode darstellt, ist dass sie eine nicht invasive und schonendere Diagnostik ermöglicht. Aufgrund dessen wird sie auch bevorzugt bei der Therapiekontrolle verwendet. Ein Nachteil der FEES ist jedoch, dass in der intradeglutitiven Phase nur auf Basis von Hinweisen eine Beurteilung des Schluckvorgangs vorgenommen werden kann, da die Endoskopieoptik während des velo-pharyngealen Verschlusses und der pharyngealen Kontraktion an die Rachenhinterwand gedrückt wird. Hierbei entsteht eine Reflexion, die als weißer Lichtpunkt, dem „White out“ wahrgenommen werden kann. Aufgrund dessen, dass sich die meisten Probleme im Schluckakt post- und prädeglutitiv beobachten lassen und somit in der intradeglutitiven Phase nur bei zehn Prozent aller Dysphagien der Schwerpunkt liegt, reichen die indirekten Hinweise durch die FEES zunächst aus. Sollte ein Verdacht auf eine Störung in der intradeglutitiven Phase oder ein Anzeichen für eine Funktionsstörung des oberen Ösophagussphinkters und der Ösophagusmotilität bestehen, wird geraten zusätzlich zur FEES eine Videofluoroskopie in Betracht zu ziehen.

Im Rahmen der Studie führte eine Oberärztin der HNO-Klinik am Klinikum rechts der Isar, Abteilung Ambulanz für Phoniatrie und Pädaudiologie, die FEES Untersuchung wie oben beschrieben durch. Es erfolgte zunächst die Inspektion der Morphologie des gesamten Aerodigestivtrakts sowie eine Funktionsprüfung ohne Konsistenzen mit Sensibilitätstest. Für die Funktionsüberprüfung mit Konsistenzen wurde zuerst eine halbfeste Konsistenz in Form einer grünen Götterspeise verabreicht, anschließend bläulich gefärbtes stilles Trinkwasser und zuletzt Zwieback als Nahrungsmittel in fester Konsistenz. In dieser Studie wurde die validierte deutsche Version (C. Hey et al., 2014) der 8-Punkte-Penetrations-Aspirations-Skala (PAS) nach Rosenbek (Rosenbek, Robbins, Roecker, Coyle, & Wood, 1996) zur Einteilung des Schweregrads der Penetration und Aspiration verwendet (Tabelle 5).

Tabelle 5: 8-Punkte-Penetrations-Aspirations-Skala (PAS) nach Rosenbek

Grad	Bedeutung
1	Material dringt nicht in den Luftweg ein.
2	Material dringt in den Luftweg ein, verbleibt oberhalb der Stimmlippen und wird aus dem Luftweg ausgestoßen.
3	Material dringt in den Luftweg ein, verbleibt oberhalb der Stimmlippen und wird nicht aus dem Luftweg ausgestoßen
4	Material dringt in den Luftweg ein, kontaktiert die Stimmlippen und wird aus dem Luftweg ausgestoßen.
5	Material dringt in den Luftweg ein, kontaktiert die Stimmlippen und wird nicht aus dem Luftweg ausgestoßen.
6	Material dringt in den Luftweg ein, passiert bis unter die Stimmlippen und wird in den Larynx hinein oder aus dem Luftweg ausgestoßen.
7	Material dringt in den Luftweg ein, passiert bis unter die Stimmlippen und wird nicht aus der Trachea ausgestoßen, trotz Bemühung.
8	Material dringt in den Luftweg ein, passiert bis unter die Stimmlippen, und es wird keine Bemühung zum Ausstoßen unternommen.

Ebenfalls wurde die orale Nahrungszufuhr der Probanden anhand der FOIS (Functional Oral Intake Scale)- Skala nach Crary (Crary, Mann, & Groher, 2005) von der Oberärztin eingestuft (Tabelle 6).

Tabelle 6: Skala für orale Nahrungszufuhr (FOIS) (Crary et al., 2005)

Level	Sondenbedürftig (Level 1-3)
1	Sondenernährung - Keine orale Nahrungszufuhr
2	Sondenernährung mit minimaler/ inkonsistenter oraler Nahrungs- und/ oder Flüssigkeitszufuhr
3	Sondenernährung bei gleichzeitiger oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr
Vollständig orale Ernährung (Lever 4-7)	
4	Vollständig orale Ernährung mit einer einzigen Konsistenz
5	Vollständig orale Ernährung ohne Konsistenzbeschränkung aber mit spezieller Vorbereitung (orale Stimulation, Nahrungspositionierung im Mund, Kleinschneiden) oder Kompensation (Unterstützung beim Kauen, Kieferkontrolle, Hilfsmittel)
6	Vollständig orale Ernährung ohne Konstistenzbeschränkung und ohne spezielle Vorbereitung, aber mit spezifischen Nahrungsmittelbeschränkungen (Mengenlimitierung, Vermeidung von Problemkonsistenzen)
7	Vollständig orale Ernährung ohne Einschränkungen

Bei Bedarf wurde eine weiterführende Diagnostik (Videofluoroskopie), eine erneute Kontrolle oder eine logopädische Therapie empfohlen.

2.5.4 Stimmuntersuchung

Im Anschluss an die Schluckuntersuchung wurde von einer Sprachtherapeutin der HNO-Klinik am Klinikum rechts der Isar, Abteilung Ambulanz für Phoniatrie und Pädaudiologie, ein Stimmtest mit den Probanden durchgeführt. Zur objektiven Beurteilung der Phonation wurde eine automatische Sprachverarbeitung eingesetzt. Anhand dieses computerunterstützten Analyseverfahrens wurde das Stimmumfangsprofil, welches auch häufig als Stimmfeld

bezeichnet wird, ermittelt. Es beinhaltet zwei Dimensionen, den Tonhöhenumfang und den Dynamikumfang, die für jede Tonhöhe den leisesten und lautesten Pegel angeben. Im Detail wird mit der Stimmfeldsoftware Stimmumfang, Stimmdynamik, Tragfähigkeit mittlerer Sprechstimmlage, Jitter, maximale Lautstärke beim Rufen, Tonhaltedauer, Registerbrüche und der Anstieg der Kurve der leistungsmöglichen Phonation untersucht. Aufgrund dieser Messdaten kann sowohl eine quantitative Aussage über die stimmliche Leistung getroffen werden, als auch eine Einteilung des Schweregrads der Stimmerkrankung nach dem DSI (Dysphonia Severity Index) vorgenommen werden, was für diese Studie relevant war (T Nawka, Franke, & Galkin, 2006; Wendler et al., 2014).

Entwickelt wurde der DSI von der niederländischen Schule (Wuyts et al., 2000), um mit einer einzigen Maßzahl den Schweregrad einer Stimmerkrankung abbilden zu können. Der DSI-Wert wird hierbei von der Software automatisch anhand einer gewichteten Kombination ausgewählter Messwerte (höchstmögliche Frequenz (F_{max}), niedrigste Intensität (I_{min}), maximale Tonhaltedauer (MPT) und Jitter; $DSI = 0,13 \cdot MPT + 0,0053 \cdot F_{max} - 0,26 \cdot I_{min} - 1,18 \cdot Jitter + 12,4$) berechnet. Aufgrund des DSI können sowohl verschiedene Heiserkeitsgrade signifikant voneinander getrennt werden, als auch heisere von normalen Stimmen unterschieden werden. Die Einteilung des DSI ist universell und geschlechtsunspezifisch. Das Spektrum umfasst im Allgemeinen Werte zwischen -5 (sehr heiser) und +5 (sehr gut) und verläuft in diesem Intervall etwa linear. Ein Unter- bzw. Überschreiten der Werte ist möglich. Der Normalbereich befindet sich bei +1. Nach Angaben der DSI-Entwickler liegt der erwartete Messfehler bei $\pm 0,6$. Die Einteilung der Dysphonie in vier verschiedene Schweregrade nach Nawka ist in Tabelle 7 dargestellt (T Nawka et al., 2006; T. Nawka, Wiesmann, & Gonnermann, 2003).

Tabelle 7: Klassifikation der Dysphonie anhand der DSI- Werte nach Nawka (T Nawka et al., 2006)

DSI-Grenzwerte	Dysphonieschweregrad
> 4,2	0 = normal
4,2 bis > 1,8	1 = leicht
1,8 bis > -1,2	2 = mittelgradig
< -1,2	3 = hochgradig

2.6 Fragebögen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten und gegebenenfalls zu steigern ist ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie von Erkrankungen jeder Art. Ihre Erhebung aufgrund von Fragebögen dient dazu, die subjektiv empfundene Beeinträchtigung zu erfassen und somit den Schweregrad der Einschränkung aber auch den Behandlungserfolg

bzw. -misserfolg aus der Sicht des Patienten zu ermitteln. Des Weiteren kann eine Analyse von Patientenpopulationen zu einer Optimierung von Richtlinien für zukünftige Vorgehensweisen in Behandlung, Therapie und auch der Betreuung führen. Aus diesem Grund werden standardisierte Fragebögen in der Medizin oft eingesetzt.

Allerdings zeigt sich die Lebensqualität als relativ komplexer Parameter. Sie ist stark durch individuelle Einstellungen, Erwartungen und Erfahrungen geprägt und kann auch deutlich von der objektiven medizinischen Beurteilung abweichen. 1997 definiert die WHO die Lebensqualität als "...multidimensionales Konstrukt, es wird nicht nur das subjektive Wohlbefinden, sondern auch die Funktionsfähigkeit berücksichtigt. Wichtig dabei sind auch der kulturelle Hintergrund und individuelle Wertesysteme, welche die Lebensqualität als nur auf einen Menschen zutreffend erscheinen lassen." (Angermeyer, Kilian, & Matschinger, 2000).

Alle Fragebögen sind in der verwendeten Version im Anhang aufgeführt.

ADI-D (Anderson-Dysphagia-Inventory, deutsche Version)

Die Dysphagie stellt einen wichtigen Faktor für die Lebensqualität der Patienten dar. In der Studie von Hahn und Krüskemper (Hahn & Krüskemper, 2007) wird dieser Zusammenhang deutlich dargestellt. Sie zeigen, dass die Lebensqualität mit der Zunahme der Beeinträchtigung beim Essen und Schlucken deutlich abnimmt (Abbildung 13).

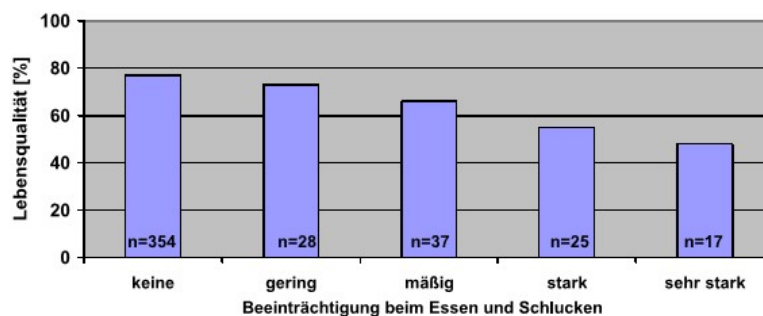


Abbildung 13: Lebensqualität und Beeinträchtigung beim Essen und Schlucken (Hahn & Krüskemper, 2007)

Zu den häufigsten eingesetzten Fragebögen zur schluckbezogenen Lebensqualität gehört der Anderson-Dysphagia-Inventory (ADI). Er wurde speziell für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konzipiert. Es ist ein standardisierter und validierter Fragebogen, der zuerst im angloamerikanischen Bereich angewandt wurde und dann nach übersetzungswissenschaftlich definierten Kriterien für die Verwendung im Deutschen (ADI-D) angepasst und anhand von Probanden mit Mundhöhlenkarzinomen validiert wurde. Im Original beinhaltet er Fragen aus dem globalen, emotionalen, funktionellen und physischen Bereich. Die Fragen werden durch Ankreuzen von einer der fünf möglichen Kategorien beantwortet. Im Rahmen der Studie erfolgte die Auswertung des Fragebogens nach der Graduierung von Bauer und Rosanowski

et al. (Bauer et al., 2010). Tabelle 8 zeigt die Einteilung des ADI-D Summenwerts in drei Intervalle.

Tabelle 8: Graduierung des ADI-D (Bauer et al., 2010)

Summenwert	Bedeutung
<55	Sicher auffällig
55 bis 70	Eher auffällig
>70	Eher unauffällig

Voice-Handicap-Index kurze Version

Der Voice-Handicap-Index (VHI) dient zur Beurteilung einer Stimmstörung aus der Sicht des Patienten. Die Selbsteinschätzung des Patienten vor der Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik bei Stimmstörungen. Die European Laryngological Association (Dejonckere et al., 2001) rät diesbezüglich zu einer Analyse. Hierzu wird der VHI als ein intern konsistentes psychometrisches Instrument empfohlen. Er erfasst die intrapsychische, kommunikative und soziale Bedeutung einer Stimmstörung, indem der Patient sich selbst in Bezug auf Probleme, die im Gebrauch der Stimme auftreten, einschätzt und anhand der verschiedenen Antwortmöglichkeiten angibt wie stark er betroffen ist. Es können drei Bereiche, der funktionelle, der physische und der emotionale Aspekt der Stimmstörung unterschieden werden. Entwickelt wurde der VHI nach diesem Prinzip im US-amerikanischen Sprachraum (Jacobson et al., 1997) mit dem Ziel einheitlicher standardisierter Untersuchungsergebnisse und einer Anwendung auf alle Stimmprobleme. Anschließend wurde er von Rosen et al. (Rosen, Lee, Osborne, Zullo, & Murry, 2004) vereinfacht und validiert. Für die Anwendung im deutschsprachigen Raum wurde der VHI von Nawka et al. (T. Nawka et al., 2003) gekürzt und validiert. Die auf 12 Items reduzierte Version des VHI erwies sich ebenfalls als intern konsistent (Cronbach's $\alpha=0,91$).

Im Rahmen der Studie wurde der VHI in der kurzen deutschen Version verwendet. Er beinhaltet 12 Fragen, bei denen fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen zur Auswahl stehen. Entsprechend des Summenwerts wird der Grad der subjektiv empfundenen Stimmstörung festgelegt. Tabelle 9 zeigt die Einteilung in vier Intervallen.

Tabelle 9: Graduierung des VHI (T. Nawka et al., 2003)

Summenwert	Grad der Stimmstörung
0-7	Keine
8-14	geringgradig
15-22	mittelgradig
23-48	hochgradig

EORTC

Die "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) hat 1993 einen patienten-orientierten Fragebogen bezüglich der Lebensqualität von Tumorkranken entwickelt (Aaronson et al., 1993). Die Arbeitsgruppe des EORTC setzte sich hierbei das Ziel, einen Fragebogen zur Lebensqualität parallel in mehreren Ländern bzw. Sprachen zu entwickeln. Nach dem Basis-Modul mit 30 Fragen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurden krankheitsspezifische Erfassungsbögen je nach Tumorentität ausgearbeitet. Der krankheitsspezifische Fragebogen für den HNO-Bereich ist der EORTC QLQ-H&N35 (Head and Neck Cancer) (Bjordal et al., 2000). Er wurde im Rahmen der Studie verwendet.

Der Fragebogen beinhaltet 35 symptom-spezifische Fragen (S-LQH&N) und erfasst die Symptome und Nebenwirkungen der Tumorbehandlung, die soziale Funktion und die Körperwahrnehmung sowie die Sexualität. Die Nummerierung beginnt mit Frage 31. Die Fragen 31 bis 60 haben eine Spannweite von vier möglichen Antworten (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr), die Fragen 61 bis 65 eine Weite von zwei (nein, ja). Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nach standardisierten Algorithmen mit derselben Vorgehensweise wie bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Fayers et al., 2001). Hierbei werden die Fragen in verschiedene Skalen unterteilt. Es gibt sieben Skalen mit Themengebieten die mehrere Fragen beinhalten (Schmerzen im Kopf-Hals-Bereich, Schluckbeschwerden, Geruch-/Geschmackstörung, Sprechprobleme, Essen in Gesellschaft, soziales Umfeld, sexuelle Probleme) und elf Skalen mit jeweils nur einer Frage. Für die Auswertung einer Skala wird zunächst der Rohwert aus den Zahlenwerten des Fragebogens berechnet und ein Mittelwert ermittelt.

$$\text{Rohwert S-LQH\&N} = (F31 + \dots + F34) / n$$

Zur besseren Vergleichbarkeit werden diese Rohwerte anschließend transformiert in lineare Werte einer Skala von 0 bis 100 %. Dabei werden die erzielten Punkte auf die möglichen Punktwerte im Rahmen der Spannweite bezogen und es erfolgt eine Inversion der Werte, sodass niedrige Werte einem guten Zustand des Probanden entsprechen und 100 % eine maximale Problematik anzeigt. Die Tabelle 10 zeigt die Skalen zur Auswertung des Fragebogens.

Tabelle 10: Skalen des EORTC QLQ H&N35

EORTC QLQ H&N35 Symptomskalen	Anzahl der Fragen	Range	Nummer der Fragen
Schmerz KH	4	3	31-34
Schluckbeschwerden	4	3	35-38
Geruch-/Geschmackstörung	2	3	43, 44
Sprechprobleme	3	3	46, 53, 54
Essen in Gesellschaft	4	3	49-52
soziales Umfeld	5	3	48, 55-58
sexuelle Probleme	2	3	59, 60
Zahnprobleme	1	3	39
Probleme Mundöffnung	1	3	40
trockener Mund	1	3	41
klebriger Speichel	1	3	42
Husten	1	3	45
Krankheitsgefühl	1	3	47
Schmerzmitteleinnahme	1	1	61
Nahrungsergänzungsmittel	1	1	62
Sondennahrung	1	1	63
Gewichtsabnahme	1	1	64
Gewichtszunahme	1	1	65

2.7 Datenauswertung und statistische Methoden

Die erfassten Daten der Patientenakten wurden in eine Excel Tabelle übertragen. Mit Hilfe des statistischen Auswertungsprogramms SPSS in der Version IBM SPSS Statistics 21 erfolgte dann die Auswertung. Zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den verschiedenen SWOARs in den drei angefertigten MRTs wurde ein gepaarter T-Test verwendet. Das Signifikanzniveau war auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Als Hypothesentest wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben angewandt. Zur besseren Visualisierung der Unterschiede wurden außerdem Boxplot-Darstellungen erstellt. Ein viertes MRT, welches im Rahmen der Nachsorge angefertigt worden war, lag bei fünf Patienten vor. Die Ergebnisse dieser Konturierungen wurden gesondert ausgewertet und jede Risikostruktur graphisch dargestellt. Zusätzlich zur risikostrukturbezogenen Analyse der Volumenveränderungen wurde auch eine patientenbezogene deskriptive Auswertung angefertigt.

Für die genauere Betrachtung einer möglichen dosisabhängigen Volumenveränderung wurde eine lineare Regressionsanalyse angewandt. Hierzu wurde zunächst die Differenz der prozentualen Volumenveränderung zwischen MRT 1 und MRT 3 berechnet, da anhand des Summenplans nur die Dosis, die eine Struktur insgesamt erhalten hatte, ermittelt werden konnte und die zum Zeitpunkt des MRT 2 applizierte Dosis unbekannt war. Die Signifikanz wurde für die lineare Regressionsanalyse bei $p < 0,05$ gewertet. Zudem wurden Streudiagramme erstellt, die dosisabhängige Volumenveränderungen im zeitlichen Verlauf darstellen.

Die Ermittlung inwiefern das Auftreten einer Dysphagie bzw. Dysphonie mit steigender Dosis

im Zusammenhang steht, wurde anhand binär logistischer Regressionsanalysen ermittelt. Für die Berechnung der Dysphagie wurde zum einen die Gesamtdosis, die die Patienten jeweils erhalten hatten, verwendet sowie zum anderen die Angabe ob die Patienten eine bzw. keine Dysphagie innerhalb der ersten sechs Monate oder vom 6. bis 12. Monat nach RT entwickelt hatten. Die Berechnung bezüglich der Dysphonie wurde anhand der patientenbezogenen Dosis, die der transglottische Larynx erhalten hatte sowie der Angabe ob die Patienten eine bzw. keine Dysphonie entwickelt hatten, ermittelt. Auch hier wurde der Zusammenhang für beide Zeiträume analysiert. Das Signifikanzniveau war auch hier auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Datenerhebung

3.1.1 Anamnestische Befunde des Patientenkollektivs (Prädispositionen)

Ein zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bestehender Nikotinabusus wurde von 11 (65 %) Patienten angegeben sowie ein bestehender Alkoholabusus von 9 (53 %) Patienten. Von jeweils einem Patienten wurde ein früherer Nikotin- und Alkoholabusus bestätigt. Ein desolater Zahn- und Mundhygienestatus wurde bei einem Patienten diagnostiziert (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht von Häufigkeit und Verteilung prädisponierender Faktoren

Ko- Faktoren	Patientenanzahl (%)
Nikotinabusus (früher/aktuell)	12 (71 %)
Alkoholabusus (früher/aktuell)	10 (59 %)
desolater Zahn- und Mundhygienestatus	1 (6 %)
Ohne bekannte Prädispositionen	5 (29 %)

3.1.2 Tumorlokalisation, histopathologischer Befund und TNM- Klassifikation

Die häufigste Tumorlokalisation war mit 41,2 % (7/17) im Oropharynx (4 Zungengrund- und 3 Tonsillenkarzinome). Am zweithäufigsten mit jeweils 17,6 % waren die Tumore im Naso-/ Oro- / Hypopharynx (3 Patienten mit Dreietagentumoren) und im Hypopharynx (3 Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom) lokalisiert. Ein Zweietagentumor im Oro-/ Hypopharynx trat mit 11,8 % zweimal auf und als andere bezeichnet trat mit 11,8 % ein Parotistumor und ein Mundbodenkarzinom auf. Die Abbildung 14 und die Tabelle 12 zeigen die verschiedenen Tumorlokalisationen mit ihrer Häufigkeit.

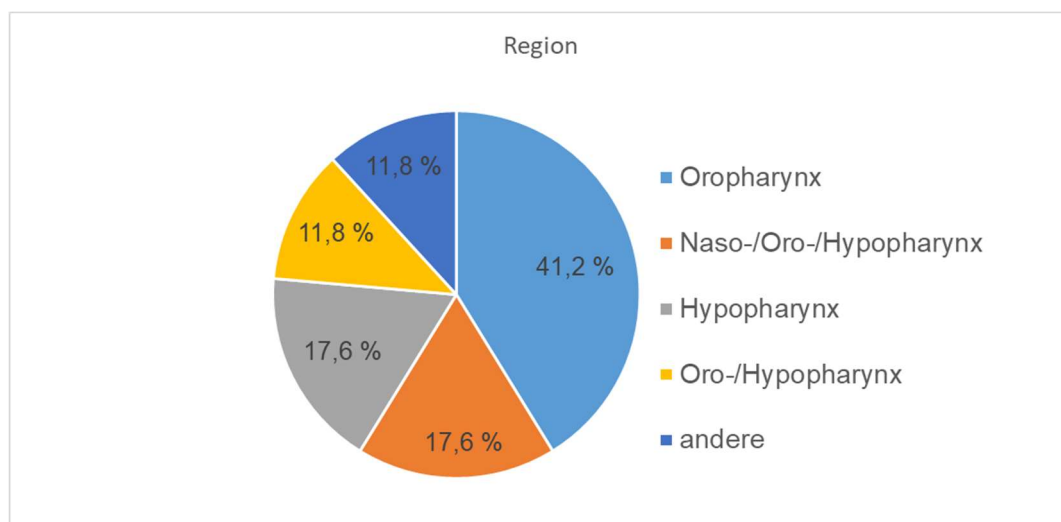


Abbildung 14: Darstellung der Tumorlokalisationen

Tabelle 12: Übersicht der Tumorlokalisation

Region	Lokalisation	Anzahl
Oropharynx	Zungengrund	4
	Tonsillen	3
Naso-/ Oro-/ Hypopharynx	3- Etagen- Tumor	3
Hypopharynx	Larynx	3
Oro-/ Hypopharynx	2- Etagen- Tumor	2
andere	Parotis, Mundboden	2

Der histopathologische Befundbericht zeigte in 88 % der Fälle (15/17) ein Plattenepithelkarzinom und mit jeweils 6 % eine maligne blastäre Neoplasie (1/17) sowie ein plattenepitheliales papillär-exophythisches Karzinom (1/17).

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte von den behandelnden Ärzten anhand des von der Union International Contre le Cancer (UICC 2010, 7. Herausgabe) entwickelten TNM-Systems. Gemäß dieser Klassifikation ist das Stadium des Primärtumors in Tabelle 13 und 14 aufgelistet.

Tabelle 13: Übersicht der TNM- Klassifikationen und deren Häufigkeit in der Studie

TNM- Klassifikation (nach UICC 2010)	Anzahl gesamt (%)
T1	1 (6 %)
pT1b pN2c cM1 (PUL) (G1)	
T2	5 (29 %)
pT2 pN1 cM0 (G3)	
pT2 pN2a cM0 Gx	
cT2 cN2b cM0 (G3)	
cT2 cN3 cM0 (G2)	
cT2 pN3 cM0 (G3)	
T3	6 (35 %)
pT3 pN2a cM0 (G3)	
cT3 cN2b cM0 (G2)	
cT3 cN2c cM0 (G2)	
cT3 cN2c cM0 (G3)	
cT3 cN2c cMX (G2)	
cT3 cN2c cMX (G3)	
T4	5 (29 %)
cT4a cN2c cM0 (G2)	
cT4a cN2c cM0 (G2)	
cT4b pN2b cM0 (G4)	
cT4 cN2c cM0 (G2)	
cT4 cN3c cM0 (G3)	

Tabelle 14: UICC-stage

UICC-stage (nach UICC 2010)	Anzahl gesamt (%)
I	0
II	1 (6 %)
III	0
IVA	8 (47 %)
IVB	7 (41 %)
IVC	1 (6 %)

3.1.3 Bestrahlungsdauer, -technik und Gesamtdosis

Der durchschnittliche Bestrahlungszeitraum, in der die RT stattfand, betrug 49 Tage (Spannweite: 44 – 53 Tage). Alle Patienten wurden in IMRT- Technik bestrahlt. 14 Patienten erhielten diese als VMAT- Technik (Rapid Arc™, Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA, USA) und drei Patienten eine helikale TomoTherapie (TomoTherapy Hi-Art TomoTherapy Inc. Accuray, Madison, WI, USA). Die Patienten wurden in Rückenlage und zur Immobilisierung mit einer individuell angefertigten thermoplastischen 5-Punkt-Maske (Kopf-/Kopf-Schulter-Maske) der Firma Efficast® bestrahlt.

Die Einzeldosis betrug im Median 2 Gy (1,7 - 2,2 Gy) bei einer Gesamtdosis von im Median 70 Gy (64 - 70,4 Gy) und einem PTV von im Median 1199,7 cm³ (591,6 - 1805,5 cm³). In Tabelle 15 sind die Bestrahlungsparameter der Patienten dieser Studie aufgelistet.

Bei allen Patienten kam es zu einer Replanung bei 40 Gy. Auf Grund eines Lokalrezidivs wurde ein Patient nach initial definitiver simultaner Radiochemotherapie im SIB-Konzept bis 70,4 Gy in 2,2 Gy Einzeldosis nach 35 Monaten nochmals mit 50,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis auch in Kombination mit einer Chemotherapie bestrahlt.

Tabelle 15: Übersicht der Bestrahlungsparameter

Bestrahlungsparameter		Spannweite
Mediane Einzeldosis	2,0 Gy	1,7 - 2,2 Gy
Mediane Gesamtdosis	70,0 Gy	64,0 - 70,4 Gy
Medianes PTV (50 Gy)	1199,7 cm ³	591,6 - 1805,5 cm ³
Mediane Dauer der Bestrahlung	49 Tage	44 - 53 Tage

3.1.4 Definitive und adjuvante Behandlungsverfahren

Jeder Patientenfall wurde im interdisziplinären Board für Kopf-Hals-Tumoren diskutiert und eine Behandlungsstrategie festgelegt. Die Indikationsstellung zur Strahlentherapie erfolgte durch einen Facharzt der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Für 12 (71 %) Patienten wurde eine definitive RT und bei sechs (35 %) Patienten eine Bestrahlung adjuvant indiziert und umgesetzt. Die sechs Patienten wurden im Rahmen der multimodalen Therapie

erst neck disseziert (n = 5) bzw. erhielten eine Tumorresektion (n = 1) und wurden anschließend adjuvant bestrahlt. Simultan zur RT hatte bei 14 (82 %) Patienten begleitend eine Chemotherapie mit Cisplatin stattgefunden. Bei den anderen drei Patienten war eine alleinige RT indiziert.

3.1.5 Symptomatik vor und nach der Bestrahlung

Die prätherapeutisch diagnostizierten Symptome der Patienten dieser Studie sind in Tabelle 16 aufgelistet.

Tabelle 16: prätherapeutisch diagnostizierte Symptome

Symptome	Patientenanzahl	Median (%)	Spannweite (%)
Schmerzen in der Tumor-/ OP- Region	9 (53 %)		
Dysphagie	7 (41 %)		
Gewichtsverlust	7 (41 %)		
Heiserkeit	4 (24 %)		
Karnofsky Index		90	70 - 100

Die Beschwerden innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der radioonkologischen Behandlung und vom sechsten bis zwölften Monat zeigt Tabelle 17. Fünf Patienten gaben Einschränkung der Halsbeweglichkeit, der Mundöffnung und/ oder der Zungenbeweglichkeit an.

Tabelle 17: Symptome 0 - 6 Monate und 6 - 12 Monate nach RT

Symptome (bis 6. Monat)	Patientenanzahl	Median (%)	Spannweite (%)
Xerostomie	16 (94 %)		
Gewichtsverlust	15 (88 %)		
Dysphagie	15 (88 %)		
Heiserkeit	8 (47 %)		
Bewegungseinschränkung	5 (29 %)		
Schmerzen	3 (18 %)		
Karnofsky Index		90	60 - 90
Symptome (6.-12. Monat)	Patientenanzahl (%)	Median (%)	Spannweite (%)
Xerostomie	16 (94 %)		
Dysphagie	14 (82 %)		
Heiserkeit	8 (47 %)		
Gewichtsverlust	6 (35 %)		
Bewegungseinschränkung	5 (29 %)		
Schmerzen	2 (12 %)		
Karnofsky Index		90	70 - 90

3.1.6 Rezidive

Ein Rezidiv trat bei einem zuvor definitiv radiochemotherapierten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oro-/ Hypopharynx auf. Von den zurzeit 13 lebenden Patienten blieben demnach 12 Patienten rezidivfrei.

3.2 Ergebnisse der Konturierungen

Aus dem Bestrahlungsplanungssystem wurden nach der Konturierung die absoluten Volumina der SWOAR in cm^3 zum jeweiligen Zeitpunkt ausgelesen. Die Berechnung von Volumenunterschieden erfolgte im Bezug zum Basiswert (MRT 1 = 100 %). Die Angaben wurden relativ in Prozent berechnet. Alle drei MRT-Messpunkte wurden miteinander verglichen. Mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ ergab die statistische Auswertung im gepaarten Stichprobentest (T-Test) einen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Risikostrukturen. Eine statistisch signifikante Veränderung der Ausgangsvolumina in MRT 1 im Vergleich zu den Volumina gemessen in MRT 2 bzw. 3 zeigte sich demnach für den M. constrictor pharyngis superior (MRT 1 zu 2: $p = 0,035$ und MRT 1 zu 3: $p = 0,002$), M. constrictor pharyngis medius (MRT 1 zu MRT 3: $p = 0,019$), M. cricopharyngeus (MRT 1 zu MRT 2: $p = 0,038$) sowie den proximalen Ösophagus (MRT 1 zu MRT 2: $p = 0,016$) (Tabelle 18).

Der Vergleich zwischen MRT 2 und MRT 3 zeigte anhand des gepaarten T- Tests eine signifikante Veränderung des M. constrictor pharyngis superior ($p = 0,015$) und medius ($p = 0,006$) (Tabelle 19).

Zur Überprüfung der Hypothese, dass es zu signifikanten Volumenveränderungen der Risikostrukturen kam, wurde der Wilcoxon- Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben angewandt. Der Nullhypothese (H_0), dass der Median der Differenzen zwischen MRT 1 und MRT 2 zum Beispiel vom M. constrictor pharyngis superior gleich Null ist, stand die Alternativhypothese (H_1) (Differenz von MRT 1 und MRT 2 ist größer oder kleiner Null) gegenüber. Mit einem p- Wert von 0,044 veränderten sich die Strukturen im Vergleich zwischen dem Volumen im MRT vor zu dem Volumen im MRT während der Strahlentherapie signifikant.

Tabelle 18: T- Test MRT 1 versus MRT 2 und 3, signifikante Werte gelb markiert

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	MRT1 M.constr.pharyn.sup. - MRT2 M.constr.pharyn.sup.	-26,06941	46,78903	11,34801	-50,12611	-2,01271	-2,297	16	,035
Paaren 2	MRT1 M.constr.pharyn.sup. - MRT3 M.constr.pharyn.sup.	-48,61059	54,97411	13,33318	-76,87567	-20,34551	-3,646	16	,002
Paaren 3	MRT1 M.constr.pharyn.med. - MRT2 M.constr.pharyn.med.	1,45706	23,62027	5,72876	-10,68737	13,60148	,254	16	,802
Paaren 4	MRT1 M.constr.pharyn.med. - MRT3 M.constr.pharyn.med.	-31,81059	50,33397	12,20778	-57,68993	-5,93125	-2,606	16	,019
Paaren 5	MRT1 M.constr.pharyn.inf. - MRT2 M.constr.pharyn.inf.	-5,42941	33,60205	8,14969	-22,70599	11,84717	-,666	16	,515
Paaren 6	MRT1 M.constr.pharyn.inf. - MRT3 M.constr.pharyn.inf.	-4,19706	37,31346	9,04984	-23,38187	14,98775	-,464	16	,649
Paaren 7	MRT1 M.cricopharyngeus - MRT2 M.cricopharyngeus	-31,74353	57,80844	14,02061	-61,46589	-2,02117	-2,264	16	,038
Paaren 8	MRT1 M.cricopharyngeus - MRT3 M.cricopharyngeus	-26,54353	60,57401	14,69136	-57,68781	4,60075	-1,807	16	,090
Paaren 9	MRT1 prox.Ösophagus - MRT2 prox.Ösophagus	15,15529	23,23553	5,63544	3,20869	27,10190	2,689	16	,016
Paaren 10	MRT1 prox.Ösophagus - MRT3 prox.Ösophagus	9,08882	25,83341	6,26552	-4,19349	22,37114	1,451	16	,166
Paaren 11	MRT1 Zungengrund - MRT2 Zungengrund	1,05882	16,16450	3,92047	-7,25219	9,36984	,270	16	,791
Paaren 12	MRT1 Zungengrund - MRT3 Zungengrund	-10,06000	36,13200	8,76330	-28,63736	8,51736	-1,148	16	,268
Paaren 13	MRT1 supraglott. Larynx - MRT2 supraglott. Larynx	1,30235	17,80607	4,31861	-7,85268	10,45739	,302	16	,767
Paaren 14	MRT1 supraglott. Larynx - MRT3 supraglott. Larynx	-2,72647	25,12504	6,09372	-15,64457	10,19163	-,447	16	,661
Paaren 15	MRT1 transglott. Larynx - MRT2 transglott. Larynx	-7,11118	26,36504	6,39446	-20,66683	6,44448	-1,112	16	,283
Paaren 16	MRT1 transglott. Larynx - MRT3 transglott. Larynx	-15,59765	31,05515	7,53198	-31,56473	,36944	-2,071	16	,055

Tabelle 19: T- Test MRT 2 versus MRT 3, signifikante Werte gelb markiert

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	MRT2 M.constr.pharyn.sup. - MRT3 M.constr.pharyn.sup.	-22,54118	34,07557	8,26454	-40,06122	-5,02113	-2,727	16	,015
Paaren 2	MRT2 M.constr.pharyn.med. - MRT3 M.constr.pharyn.med.	-33,26765	42,95578	10,41831	-55,35347	-11,18182	-3,193	16	,006
Paaren 3	MRT2 M.constr.pharyn.inf. - MRT3 M.constr.pharyn.inf.	1,23235	34,17278	8,28812	-16,33767	18,80238	,149	16	,884
Paaren 4	MRT2 M.cricopharyngeus - MRT3 M.cricopharyngeus	5,20000	47,71468	11,57251	-19,33262	29,73262	,449	16	,659
Paaren 5	MRT2 prox.Ösophagus - MRT3 prox.Ösophagus	-6,06647	26,64306	6,46189	-19,76507	7,63213	-,939	16	,362
Paaren 6	MRT2 Zungengrund - MRT3 Zungengrund	-11,11882	24,23859	5,87872	-23,58115	1,34351	-1,891	16	,077
Paaren 7	MRT2 supraglott. Larynx - MRT3 supraglott. Larynx	-4,02882	19,01039	4,61070	-13,80307	5,74542	-,874	16	,395
Paaren 8	MRT2 transglott. Larynx - MRT3 transglott. Larynx	-8,48647	25,83994	6,26711	-21,77214	4,79920	-1,354	16	,195

Anhand des Hypothesentests konnte bestätigt werden, dass es durch die Strahlentherapie zu signifikanten Volumenveränderung (MRT 1 zu MRT 2/ MRT 3 und MRT 2 zu MRT 3) von 4 Strukturen (M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. cricopharyngeus, proximalen Ösophagus) kam.

Eine weitere Analyse mittels deskriptiver Statistik (Tabelle 20) ergab, dass sich SWOARs nach ihrem Verhalten (Gruppe 1: Zunahme des Volumens (medianer Wert der Volumenänderung in MRT 2 und 3 > 100 %), Gruppe 2: Abnahme des Volumens (median < 100 %), Gruppe 3: zuerst Abnahme des Volumens bei MRT 2 (median < 100 %) dann zu MRT 3 Zunahme des Volumens (median > 100 %)) in drei Gruppen einteilen ließen. Zur Gruppe 1 mit einer Tendenz zur Volumenzunahme (median > 100 %) gehören folgende SWOARs: M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. cricopharyngeus und der transglottische Larynx. Mit einer Tendenz zur Volumenreduktion wurden die SWOARs der Gruppe 2 zugeordnet: M. constrictor pharyngis inferior, proximaler Ösophagus sowie der supraglottische Larynx. Die einzige Struktur der Gruppe 3 mit einer gleichbleibenden Tendenz war der Zungengrund.

Tabelle 20: deskriptive Auswertung der SWOARs in MRT 2 und 3

Struktur	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75	Bereich
MRT 2 M. constr. pharyn. sup.	126,07	46,79	116,39	66,67	214,63	98,29	144,50	147,96
MRT 3 M. constr. pharyn. sup.	148,61	54,97	131,15	98,23	300,77	106,75	162,64	202,54
MRT 2 M. constr. pharyn. med.	98,54	23,62	102,29	51,53	139,61	82,00	115,17	88,08
MRT 3 M. constr. pharyn. med.	131,81	50,33	136,00	48,60	228,90	99,66	153,25	180,30
MRT 2 M. constr. pharyn. inf.	105,43	33,60	98,61	47,48	177,85	88,31	116,36	130,37
MRT 3 M. constr. pharyn. inf.	104,20	37,31	94,77	49,12	185,95	80,84	133,33	136,83
MRT 2 M. cricopharyngeus	131,74	57,81	110,68	41,33	236,36	91,49	168,80	195,03
MRT 3 M. cricopharyngeus	126,54	60,57	104,48	62,98	297,62	83,53	157,54	234,64
MRT 2 proximale Ösophagus	84,84	23,24	81,82	51,22	142,86	75,00	87,50	91,64
MRT 3 proximaler Ösophagus	90,91	25,83	94,12	43,90	127,27	74,07	106,25	83,37
MRT 2 Zungengrund	98,94	16,16	95,17	77,88	139,34	89,39	103,28	61,46
MRT 3 Zungengrund	110,06	36,13	101,59	78,03	232,21	91,19	106,34	154,18
MRT 2 supraglottischer Larynx	98,70	17,81	93,90	63,34	130,27	90,75	104,87	66,93
MRT 3 supraglottischer Larynx	102,73	25,13	96,67	73,59	159,97	83,13	117,94	86,38
MRT 2 transglottischer Larynx	107,11	26,37	106,33	67,12	168,68	87,76	127,67	101,56
MRT 3 transglottischer Larynx	115,60	31,06	112,46	70,65	206,35	101,28	130,19	135,70

Zur besseren Visualisierung der Unterschiede wurde anhand der erhobenen Daten eine explorative Datenanalyse in Form von Boxplots erstellt. Zuerst aufgeführt sind nachfolgend die Boxplots mit den SWOARs über dem Basiswert (Abbildungen 15 - 18)

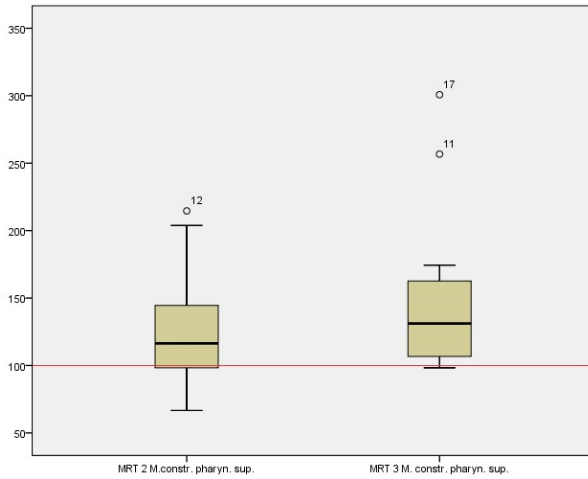


Abbildung 15: M. constr. pharyn. sup

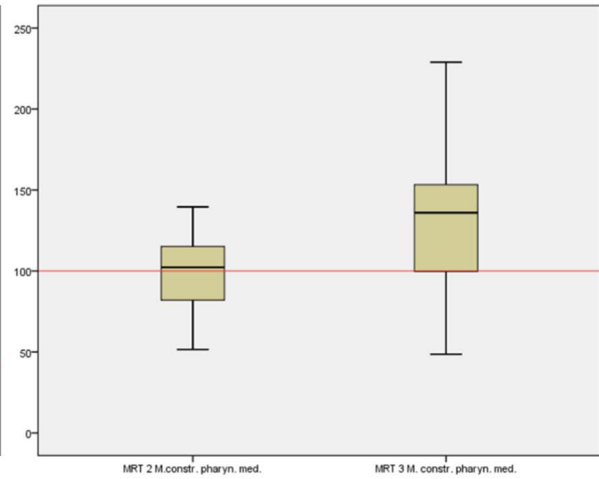


Abbildung 16: M. constr. pharyn. med.

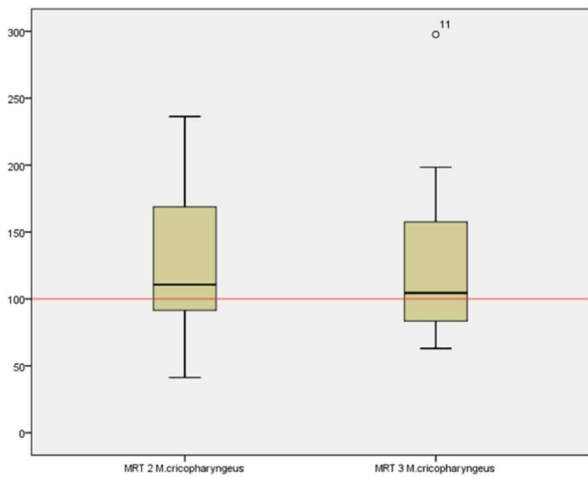


Abbildung 17: M. cricopharyngeus

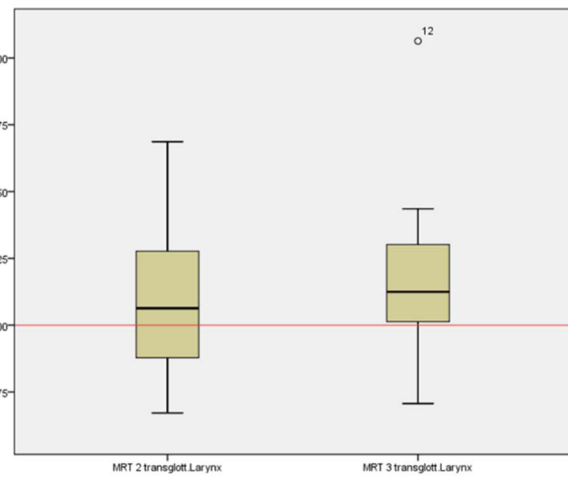


Abbildung 18: transglottischer Larynx

Die SWOARs unterhalb des Basiswertes mit der Tendenz zur Verkleinerung (Abbildungen 19 - 21):

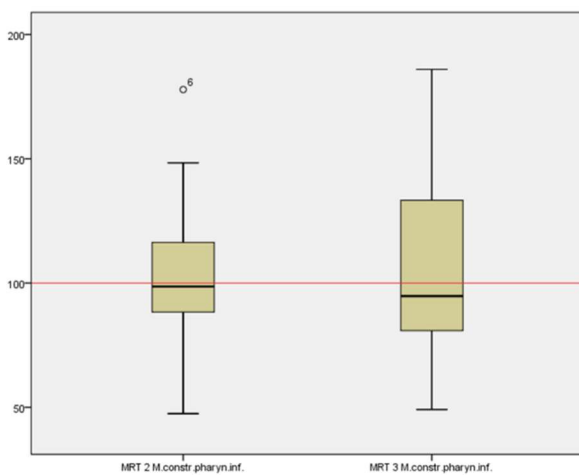


Abbildung 19: M. constr. pharyn. inf.

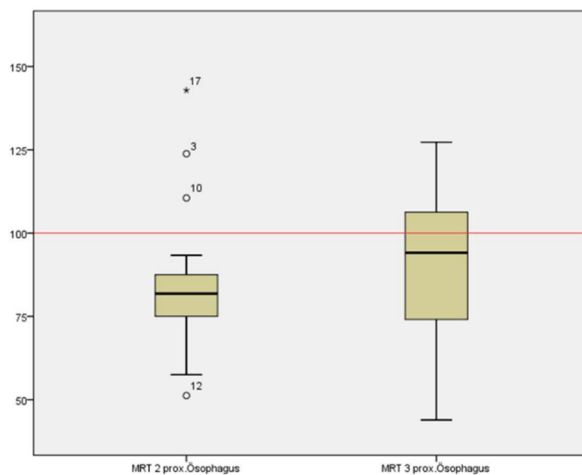


Abbildung 20: proximalen Ösophagus

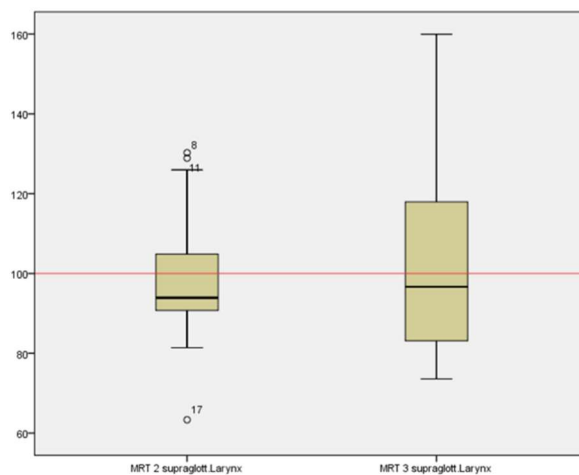


Abbildung 21: supraglottischer Larynx

Die einzige Struktur mit einem Medianwert unterhalb des Basiswertes in MRT 2 und einem Medianwert über dem Basiswert in MRT 3 war der Zungengrund (Abbildung 22).

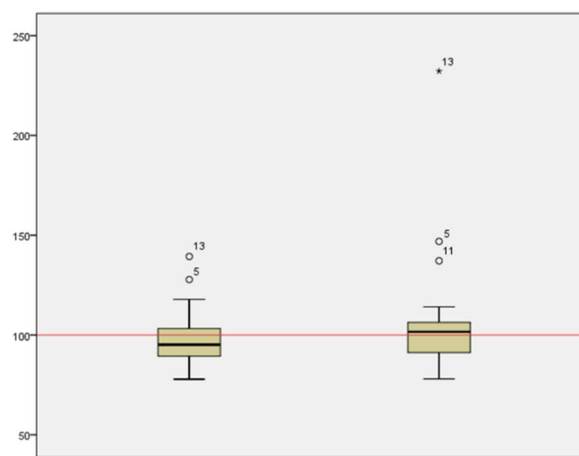


Abbildung 22: Zungengrund

Die Analyse zur Volumenveränderung mittels T-Tests konnte anhand der deskriptiven Auswertung und explorativer Datenanalyse ergänzt werden mit dem Ergebnis, dass von den vier SWOARs mit signifikanter Volumenveränderung (M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. cricopharyngeus, proximalen Ösophagus) drei SWOARs eine Volumenzunahme (M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. cricopharyngeus) und eine SWOAR eine Volumenabnahme zeigte.

Zusätzlich zu den drei MRTs war bei fünf von den 17 Patienten der Studie, aufgrund von Nachsorgeuntersuchungen, jeweils ein viertes MRT verfügbar, welches ergänzend konturiert wurde. Dieses MRT wurde im Durchschnitt 10 Monate nach Ende der Radiotherapie

durchgeführt. Die graphischen Darstellungen sind im Anhang (Kapitel 9.3) aufgeführt. Sie zeigten, dass sich die Volumina zum Zeitpunkt des vierten MRTs in der Regel wieder im Bereich des Ausgangswertes (MRT 1 = 100 %) befanden. Eine Ausnahme bildete der M. constrictor pharyngis superior, bei dem eine weitere Volumenzunahme beobachtet werden konnte. Die patienten- und strukturbezogenen Dosisangaben ließen keinen Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und der Ausprägung der Volumenveränderung vermuten.

Aufgrund der in Kapitel 1.3.1 beschriebenen individuell ausfallenden Reaktion von Patienten auf eine RT wurde zu der oben aufgeführten risikostrukturbezogenen Analyse auch eine patientenbezogene deskriptive Auswertung angefertigt. Die Volumenveränderungen zeigten bei den 17 Patienten am häufigsten eine Streuung um den Ausgangswert (MRT 1 = 100 %) bei MRT 2. Bei sechs Patienten kam es zu einer anschließenden Volumenzunahme in MRT 3. Beides ist untenstehend am Beispiel von Patient 1 und Patient 8 graphisch in den Abbildungen 23 und 24 dargestellt. In Tabelle 21 sind die patientenbezogenen Volumenveränderungen aufgelistet. Sie zeigen eine Tendenz zur Volumenzunahme. Die graphischen Darstellungen der 17 Patienten sind im Anhang (Kapitel 9.3) aufgeführt.

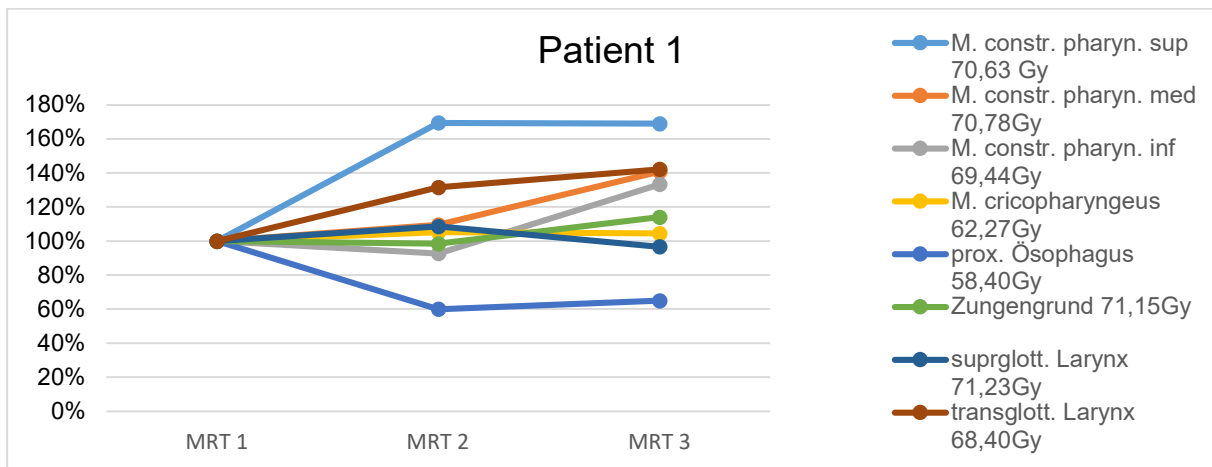


Abbildung 23: Streuung um den Ausgangswert am Beispiel von Patient 1

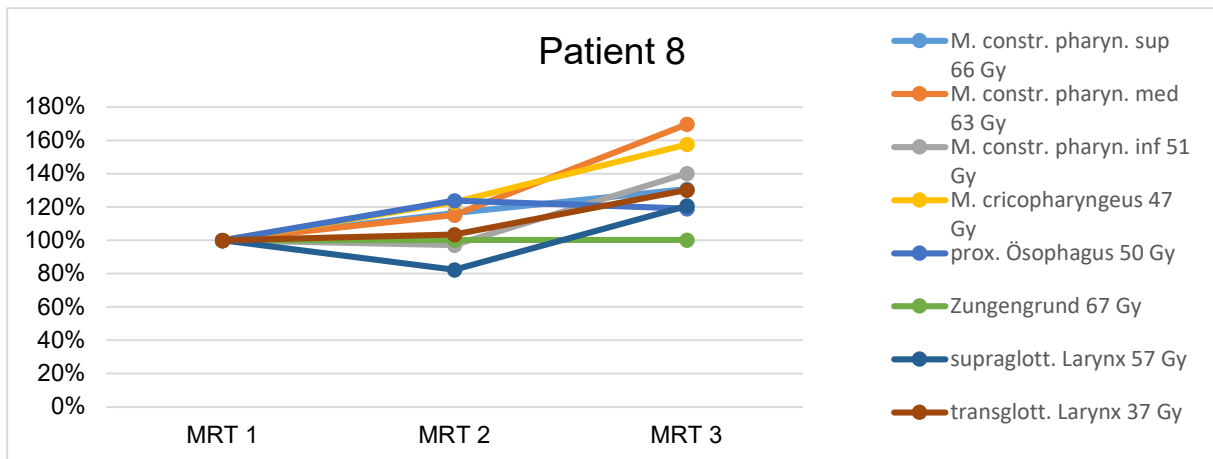


Abbildung 24: Streuung um den Ausgangswert in MRT2 mit Volumenanstieg in MRT 3

Tabelle 21: Übersicht über die patientenbezogenen Volumenveränderungen

Art der Volumenveränderung	Patientenanzahl
Streuung in MRT 2 und 3 um den Ausgangswert	6
Streuung in MRT 2 um den Ausgangswert und Zunahme in MRT 3	6
Streuung in MRT 2 um den Ausgangswert und Abnahme in MRT 3	1
Volumenzunahme in MRT 2 und MRT 3	2
Volumenzunahme in MRT 2 und Abnahme in MRT 3	1
Volumenabnahme in MRT 2 und in MRT 3	0
Volumenabnahme in MRT 2 und Anstieg in MRT 3	1

3.3 Ergebnisse der Ermittlung dosisabhängiger Veränderungen

Anhand der ermittelten Summenpläne ließ sich die Dosis, die jede Struktur speziell erhalten hatte, bestimmen und verschiedene Berechnungen zur Analyse von dosisabhängigen Veränderungen durchführen.

3.3.1 Zusammenhang von applizierter Dosis und Volumenveränderung

Um die Stärke des Zusammenhanges zwischen der Volumenveränderung (abhängige Variable) und der Strahlendosis (unabhängige Variable, Einflussgröße) quantitativ zu beschreiben, wurde die einfache lineare Regression verwendet. Das Ergebnis der statistischen Untersuchung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen der jeweiligen Risikostrukturen und der zugehörigen applizierten Strahlendosis. Die gesamte Auswertung der Regressionsanalyse ist im Anhang (Kapitel 9.2) aufgeführt. Zur Übersicht sind die Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Regressionsanalyse: Volumenveränderung und Dosis der einzelnen SWOARS

SWOAR	Regressionskoeffizient	Signifikanz (p-Wert)
M. constr. pharyn. sup.	-4,128	0,116
M. constr. pharyn. med.	-0,136	0,952
M. constr. pharyn. inf.	-1,480	0,180
M. cricopharyngeus	1,084	0,618
prox. Ösophagus	0,582	0,593
distales Zungendrittel	1,061	0,519
supraglott. Larynx	-0,126	0,890
transglott. Larynx	-0,454	0,480

Zudem wurde die Dosis-Volumen-Beziehung der jeweiligen Risikostrukturen im zeitlichen Verlauf anhand von Streudiagrammen mit linearen Regressionsgeraden dargestellt. Sie sind im Anhang (Kapitel 9.3) aufgeführt. Die Messpunkte setzen sich nach folgender Formel zusammen:

$$\text{MRT 2 Vol. (\%)} - \text{MRT 1 Vol. (\%)}$$

$$\text{MRT 3 Vol. (\%)} - \text{MRT 1 Vol. (\%)}$$

Die Regressionsgerade MRT 2 zeigt demnach die Volumenveränderungen zum Zeitpunkt des zweiten MRTs während der Bestrahlung im Verhältnis zum Ausgangswert vor der Bestrahlung in MRT 1 und in Abhängigkeit zur applizierten Dosis. Das gleiche gilt für die Regressionsgerade MRT 3, die die Volumenveränderungen zum Zeitpunkt des dritten MRTs nach der Bestrahlung im Verhältnis zum Ausgangswert in MRT 1 und in Abhängigkeit zur applizierten Dosis darstellt.

Anhand der Streudiagramme war ebenfalls keine dosisabhängige Volumenveränderung erkennbar.

3.3.2 Zusammenhang von Dysphagie bzw. Dysphonie und applizierter Dosis

Mit dem Verfahren der binären logistischen Regression wurde der Einfluss einer erklärenden Variable (Strahlendosis) auf die binäre Zielvariable (Entwicklung der Dysphagie bzw. Dysphonie tritt ein oder nicht) bei $n = 17$ Patienten untersucht. Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit eine Dysphagie zu entwickeln, wurden die Gesamtdosen aller SWOARS verwendet und die verschiedenen Zeiträume berücksichtigt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigten, dass bei einem Anstieg der Dosis um eine Einheit (1 Gray) die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten sechs Monate nach der RT eine Dysphagie zu entwickeln, statistisch signifikant ($p = 0,007$) um den Faktor 7,5 erhöht ist. Für den Zeitraum vom 6. bis 12. Monat nach RT ist die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant ($p = 0,015$) um das 4,7-fache erhöht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Dosis-Dysphagie Relation für die verschiedenen Zeiträume

Zeitraum	Regressionskoeffizient β	Standardfehler	Sig.	Exp(β)
0 - 6 Monate nach RT	2,015	0,753	0,007	7,500
6 -12 Monate nach RT	1,540	0,636	0,015	4,667

Für die Berechnung des Zusammenhangs von Dysphonie und Dosis wurde die Struktur transglottischer Larynx mit der spezifischen Dosis, die diese Struktur erhalten hatte, verwendet. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls anhand der logistischen Regression untersucht und auch für die jeweiligen zwei Zeiträume ermittelt. Das Ergebnis für den Zeitraum 0. - 6. Monat zeigte einen positiven Zusammenhang ohne Signifikanz ($p = 0,8$) und für den Zeitraum 6. - 12. Monat einen negativen Zusammenhang ohne Signifikanz ($p = 0,8$).

Die binäre logistische Regressionsberechnung ergab demnach, dass bei einem Anstieg der Dosis um eine Einheit die Wahrscheinlichkeit eine Dysphagie zu entwickeln signifikant um den Faktor 7,5 innerhalb des ersten halben Jahres und für den Zeitraum vom 6. bis 12. Monat signifikant um den Faktor 4,7 erhöht ist. Dieser Zusammenhang zeigte sich bei der Dysphonie nicht.

Die gesamte Auswertung der binären logistischen Regression ist im Anhang (Kapitel 9.2) aufgeführt.

3.4 Ergebnisse der Schluck- und Stimmtestanalyse

An der prospektiven Studie zur Ermittlung der Schluck- und Stimmfunktion sowie der subjektiv empfundenen Lebensqualität nahmen von den 13 lebenden Patienten der Studie 5 Probanden teil. Die deskriptive Statistik (Basisstatistik) des Probandenkollektivs ist in Material und Methode (2.5.1 Probandenkollektiv) angegeben.

3.4.1 Ergebnisse der fiberendoskopischen Untersuchung

Die Inspektion des Aerodigestivtrakts zeigte bei drei Probanden ein postradiogenes Ödem und bei zwei Probanden einen unauffälligen morphologischen Befund. Die laryngeale Sensibilität war bei vier Probanden vermindert und bei einem Probanden als gut befunden worden.

Die Funktionsprüfung mit breiiger Konsistenz wurde bei allen fünf Probanden als auffällig eingestuft. Die PAS- Graduierung wurde bei zwei Probanden mit Grad 3 bewertet, was einem Eindringen von Material in den Luftweg mit Verbleib oberhalb der Stimmlippen ohne Ausstoßen entspricht. Eine Kompensation in Form von vermehrtem Nachschlucken konnte bei allen Probanden beobachtet werden, effektiv war die Kompensation bei vier Probanden und bei einem (Proband 5) ineffektiv.

Die Funktionsprüfung mit flüssiger Konsistenz ergab bei drei Probanden einen auffälligen Befund mit einem PAS Grad 2, 4 und 6, welcher kompensiert werden konnte. Zwei Probanden aspirierten intra- und postdeglutitiv mit Hustenstoß und ein Proband zeigte eine intradeglutitive Penetration.

Die Funktionsprüfung mit fester Konsistenz (Zwieback) zeigte bei allen Probanden erhebliche Schwierigkeiten, was jedoch von allen effektiv kompensiert wurde. Residuen verblieben bei drei Probanden und alle Probanden mussten nachtrinken. Zwei Probanden wurden mit einem PAS- Grad von 4 und 6 eingestuft.

Zusammenfassend wurde bei allen Probanden eine Störung der Schluckfunktion diagnostiziert, die nach der FOIS Graduierung von Grad 3 bis Grad 6 reichte. Zu einer Aspiration von Flüssigkeit kam es bei zwei Probanden. Eine Penetration konnte bei drei Probanden (einmal mit Flüssigkeit und zwei bei Brei) beobachtet werden. Proband 2, der aufgrund eines Lokalrezidives eine zweite RT erhalten hatte, war davon sowohl mit Penetration als auch mit Aspiration betroffen. Eine Penetration oder Aspiration von fester Konsistenz wurde jedoch nicht beobachtet. Die Ergebnisse der Funktionsuntersuchung sind in Tabelle 24 aufgelistet.

Tabelle 24: Ergebnisse der Funktionsuntersuchung mittels FEES

	Brei		Flüssigkeit		Zwieback		insgesamt		
	Funktionsprüfung	PAS	Funktionsprüfung	PAS	Funktionsprüfung	PAS	Aspiration	Penetration	FOIS Level
Proband1	auffällig	1	auffällig	2	auffällig	1	ja	0	4
Proband2	auffällig	3	auffällig	6	auffällig	6	ja	ja	6
Proband3	auffällig	1	opB	1	auffällig	1	0	0	5
Proband4	auffällig	1	auffällig	4	auffällig	4	0	ja	5
Proband5	auffällig	3	opB	1	auffällig	1	0	ja	3

3.4.2 Angaben der Probanden zum allgemeinen Gesundheitszustand

Alle Probanden gaben an, eine Dysphagie und Xerostomie zu haben. Ein Proband benötigte zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme eine PEG- Sonde, um sein Gewicht stabil halten zu können. Zwei weitere Probanden berichteten ein konstantes Gewicht innerhalb des letzten halben Jahres gehabt zu haben. Eine Gewichtszunahme gab ein Proband an und einen Gewichtsverlust gab ebenfalls ein Proband an. Ein Proband leidet an Depressionen. Lungenerkrankungen (chronische Bronchitis, Pneumonie) traten bei zwei Probanden seit der RT auf. Bewegungseinschränkungen wies Proband 4 im Bereich des Halses nach Neck Dissection auf. Bei einem Probanden war die Zungenmotilität nach der Therapie eines Zungengrundkarzinoms bis zum Zeitpunkt der Untersuchung vermindert. Ein Proband gab Verkrampfungen im Mundbereich an. Keine Bewegungseinschränkungen wurden von einem

Probanden angegeben. In Tabelle 25 sind die Angaben der Probanden zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst.

Tabelle 25: Angaben der Probanden zum allgemeinen Gesundheitszustand

	Dysphagie	Xerostomie	Gewicht	Bewegungseinschränkung	Lungenerkrankung seit RT
Proband1	Ja	Ja	Abnahme	Mund	Chron. Bronchitis
Proband2	Ja	Ja	Konstant	0	0
Proband3	Ja	Ja	Konstant	Hals	0
Proband4	Ja	Ja	Zunahme	Hals	0
Proband5	Ja	Ja	Konstant	Zunge	Pneumonie

3.4.3 Ergebnisse der objektiven Stimmbewertung

Die Ergebnisse der Untersuchung zur Stimmfunktion wurden zusammengefasst im DSI. Eine geringe Dysphonie (DSI= 2,58) und eine leichte Dysphonie (DSI= 3,95) wurde bei jeweils einem Probanden diagnostiziert. Eine mittelgradige Stimmstörung mit einem DSI von 1,36 sowie 0,66 wurde bei zwei Probanden diagnostiziert. Bei einem Probanden wurde mit einem DSI von -3,06 eine hochgradige Dysphonie beschrieben (Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse der Stimm- und Sprechuntersuchung (nach Nawka)

	DSI	Graduierung
Proband1	1,36	mittelgradige Dysphonie
Proband2	0,66	mittelgradige Dysphonie
Proband3	3,95	leichte Dysphonie
Proband4	2,58	geringe Dysphonie
Proband5	-3,06	hochgradige Dysphonie

3.4.4 Weiterführende Diagnostik und Therapie

Aufgrund eines sehr auffälligen FEES Befundes bei einem Probanden (Proband 2) mit Aspiration und Penetration breiiger und flüssiger Konsistenzen wurde eine weiterführende Diagnostik mittels Videofluoroskopie veranlasst. Diese zeigte eine verminderte Elevation und Ventralbewegung des Larynx sowie eine deutliche laryngeale Penetration von Kontrastmittel bei minimalem Hustenreflex und eine geringe postdeglutitive tracheale Aspiration.

Eine logopädische Behandlung war bei diesem Probanden und drei weiteren noch nicht erfolgt. Insgesamt zwei Probanden hatten nach der RT eine logopädische Behandlung erhalten. Nach der Untersuchung im Rahmen der Studie wurde vier Probanden eine logopädische Behandlung angeraten.

3.4.5 Ergebnisse der Fragebogenauswertung

Die Fragebögen wurden im Mittel 22 Monate (6 bis 48 Monate) nach RT ausgefüllt. Die Auswertung des Anderson-Dysphagia-Inventory Fragebogens zur schluckbezogenen Lebensqualität bei Mundhöhlenkarzinomen ergab einen durchschnittlichen Summenwert von 59,2, der in der Graduierung nach Bauer und Rosanowski et al. dem Grad „eher auffällig“ entspricht. Die einzelne Auswertung ergab bei einem Probanden mit einem Summenwert von 48 einen „sehr auffälligen“ Grad, bei drei Probanden (Summenwert von 55 bis 61) einen „eher auffälligen“ Grad und bei einem Probanden (Summenwert von 76) einen „eher unauffälligen“ Grad.

Die kurze Version des Voice-Handicap-Index (mit 12 Fragen) ergab im Durchschnitt (5,4 Summenwert) keine Stimmstörung. Die Analyse der einzelnen Auswertung jedes Probanden zeigte, dass vier Probanden angaben, keine subjektive Stimmstörung zu haben. Bei einem Probanden ergab die Auswertung mit 22 Summenpunkten eine mittelgradige Stimmstörung. Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Ergebnisse der Fragebogenauswertung des ADI-D und Voice-H-I

	ADI-D Summenwert	ADI-D Graduierung	Voice-H-I Summenwert	Voice-H-I Graduierung
Proband1	56	eher auffällig	22	mittelgradige Dysphonie
Proband2	76	eher unauffällig	0	keine Dysphonie
Proband3	61	eher auffällig	4	keine Dysphonie
Proband4	55	eher auffällig	0	keine Dysphonie
Proband5	48	sicher auffällig	1	keine Dysphonie
Insgesamt	59,2	eher auffällig	5,4	keine Dysphonie

In den Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 zeigten sich in den meisten Kategorien niedrige Skalenpunktwerte. Bis auf Probleme durch Xerostomie (trockener Mund (100 %) und klebriger Speichel (63 %)), Probleme bei der Mundöffnung (60 %) und sexuelle Probleme (60 %) war die Norm des Patientenkollektivs laut ihren Angaben nur wenigen bis geringfügigen Beschwerden hinsichtlich einer tumorspezifischen Symptomatik ausgesetzt. Die durchschnittlichen Ergebnisse der Fragebogenauswertung werden in der Abbildung 25 dargestellt. Eine niedrige Prozentzahl bedeutet eine geringe Beeinträchtigung und eine hohe Prozentzahl zeigt eine große Beeinträchtigung.

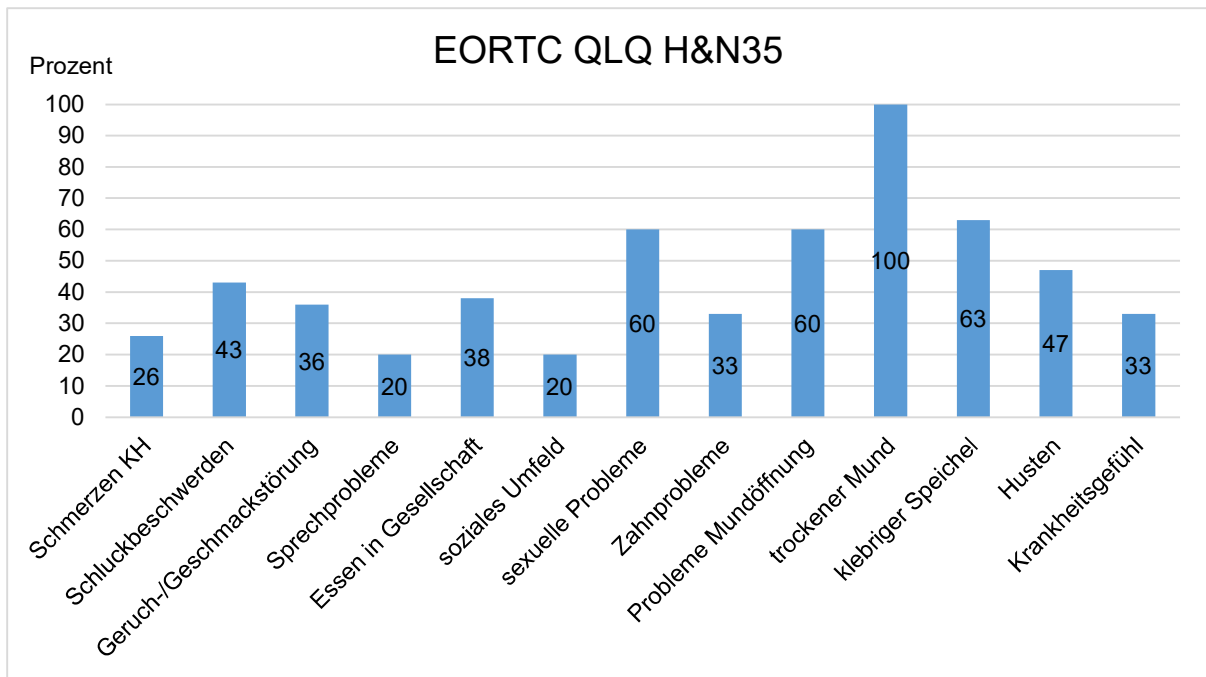


Abbildung 25: Durchschnittswerte der EORTC QLQ-H&N35 Auswertung

3.4.6 Zusammenfassung der Schluck- und Stimmuntersuchungsergebnisse

Einen probandenbezogenen Überblick der erhobenen Daten des gesamten prospektiven Teils der Studie gibt Tabelle 28. Es beinhaltet die Ergebnisse der Schluck- und Stimmuntersuchung sowie der Fragebögen und ist ergänzt durch weitere Aspekte der Aktenanalyse. Zur vereinfachten Darstellung wurde der Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 nicht in den einzelnen Skalen angegeben, sondern es wurden für jeden Probanden die Skalenergebnisse in Prozent zu einem Mittelwert in Prozent berechnet. Hierbei stellt ebenfalls ein hoher Prozentwert eine große Beeinträchtigung aufgrund des Tumors bzw. seiner Behandlung für den Probanden dar. Ebenfalls zu erwähnen ist, dass Patient 1 und Patient 7 zunächst eine konsiliarische Untersuchung erhalten hatten und anschließend als Proband 1 und Proband 3 an der Studie teilgenommen haben.

Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse der prospektiven Studie

Kategorien	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5
Schluckuntersuchung					
Morphologie	postradiogen /ödematös	reizlos	postradiogen /ödematös	reizlos	postradiogen /ödematös
Sensibilität	vermindert	vermindert	vermindert	vermindert	normal
FOIS Level	4	6	5	5	3
Aspiration	ja	ja	nein	nein	nein
Penetration	nein	ja	nein	ja	ja
Stimmuntersuchung					
DSI	mittelgradige Dysphonie	mittelgradige Dysphonie	leichte Dysphonie	geringe Dysphonie	hochgradige Dysphonie
Fragebögen					
ADI-D	eher auffällig	eher unauffällig	eher auffällig	eher auffällig	sicher auffällig
Voice-H-I	mittelgradige Dysphonie	keine Dysphonie	keine Dysphonie	keine Dysphonie	keine Dysphonie
EORTC QLQ-H&N35 Mittelwert (%)	72	38	34	38	41
Weitere Parameter					
Logopädie vor dem Test	ja	nein	ja	nein	nein
Empfehlung für Logopädie nach Test	ja	ja	nein	ja	ja
Lungenerkrankung seit RT	chron. Bronchitis	nein	nein	nein	Pneumonie
Alter bei Erhebung	57	63	57	57	65
TNM bei Diagnose	T3	T4+rcT2	T3	T3	T4
Zeitraum zw. RT und Test (Monate)	48	6	28	12	16
Gesamtdosis der RT (Gy)	70	70,4 (+50,4 wegen Rezidiv)	70	66	70
Lokalrezidiv	nein	ja	nein	nein	nein
Neck Dissection	nein	nein	nein	ja	nein
Bewegungseinschränkung	ja	nein	ja	ja	ja
zusätzlich PEG zum Zeitpunkt des Tests	nein	nein	nein	nein	ja

Die Daten der prospektiven Studie konnten durch die Daten der Aktenrecherche bezüglich einer konsiliarischen Betreuung von fünf der 17 Patienten in der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie ergänzt werden. In Tabelle 29 sind die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der konsiliarischen Schluck- und Stimmuntersuchungen

Kategorien	Patient 1	Patient 4	Patient 7	Patient 9	Patient 12
1. Schluckuntersuchung Zeitraum nach RT	3 Wochen	während RT	23 Wochen	11,5 Wochen	während RT
Morphologie	akute Mukositis in Pharynx und Larynx	schwere Mukositis im Larynx	Pharynx ödematös	-	-
Sensibilität	k.A.	unauffällig	stark vermindert	vermindert	-
Dysphagiegrad	mittelgradig	mittelgradig	mittelgradig	mittelgradig	leichte Dysphagie
Aspiration	nein	nein	nein	nein	nein
Penetration	nein	ja	ja	nein	ja
Residuen	ja, suffiziente Reinigung durch Nachschlucken	ja, suffiziente Reinigung durch Räuspern	ja, suffiziente Reinigung durch Nachtrinken	-	-
Ernährung	Flüssignahrung Port	Flüssigkeit, Brei	hochkalorische Nahrung, Port, Flüssigkeiten	nur Flüssigkeiten	Flüssigkeiten, Brei
Empfehlung	Stimmschonung, Dysphagiekost, Logopädie	Dysphagiekost, Flüssigkeit andicken, Logopädie	Logopädie	Dysphagiekost, Logopädie	normale orale Ernährung, Logopädie
2. Schluckuntersuchung Zeitraum nach RT	171 Wochen/ 3,3 Jahre	-	-	56 Wochen/ 1,1 Jahre	-
Morphologie	trockene Schleimhaut	-	-	unauffällig	-
Sensibilität	-	-	-	vermindert	-
Dysphagiegrad	mittelgradig	-	-	mittelgradig	-
Aspiration	nein	-	-	ja	-
Penetration	nein	-	-	ja	-
Residuen	ja, suffiziente Reinigung durch Nachschlucken	-	-	ja, suffiziente Reinigung durch Nachtrinken	-
Ernährung	nur Flüssignahrung	-	-	Brei, Flüssigkeit	-
Empfehlung	-	-	-	Stimmlippenaugmentation li intensive Logopädie in spez. Klinik	-
Stimmuntersuchung (Zeitraum seit RT)	-	-	-	56 Wochen	-
Ergebnis	-	-	-	Dysphonie, Stimmlippenstillstand li	-
Fragebogen					
Voice-H-I	-	-	-	hochgradige Stimmstörung	-
Weitere Parameter					
Logopädie	ja	ja	ja	ja	ja
Lungenerkrankung seit RT	nein	nein	nein	nein	Husten mit Auswurf
TNM bei Diagnose	T3	T2	T3	T2	T4

Gesamtdosis der RT (Gy)	70	70	70	70,4	70
Lokalrezidiv	nein	nein	nein	nein	nein
Neck Dissection	nein	nein	nein	li	nein
zusätzlich PEG	ja	nein	ja	-	nein

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Ergebnisse der prospektiven Studie und der konsiliarischen Untersuchungen zeitlich in drei Gruppen eingeteilt (während RT und bis zum 90. Tag nach RT, 90. Tag bis 1 Jahr nach RT, ab einem Jahr nach RT) und graphisch dargestellt (Abbildung 26). Die graphischen Darstellungen der einzelnen drei Zeiträume sind im Anhang (Kapitel 9.3) aufgeführt. Eine prozentuale Zusammenfassung über das Auftreten der Nebenwirkungen in den drei Zeiträumen ist anhand der

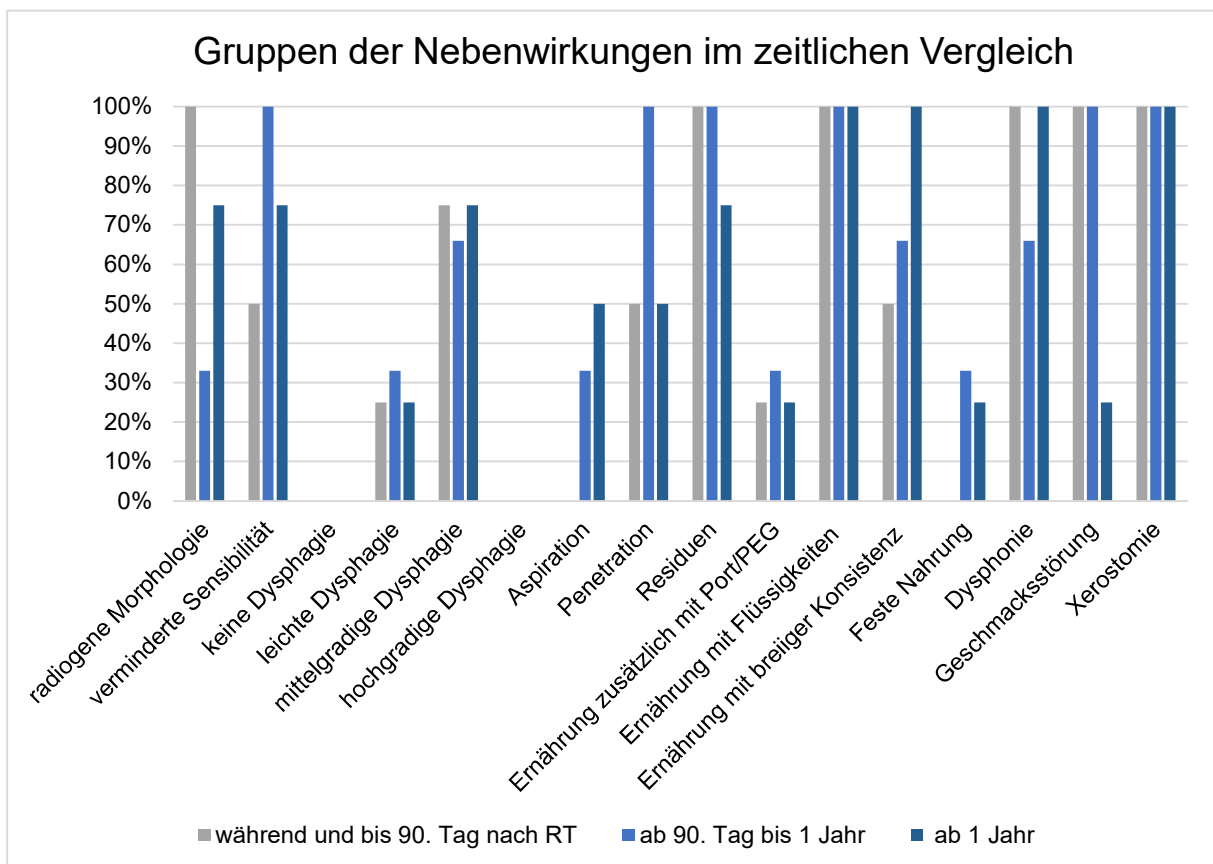


Abbildung 26: prozentuale Verteilung der Nebenwirkungen im zeitlichen Vergleich graphisch dargestellt. Es zeigt, dass radiogene Schleimhautveränderungen im Pharynx und Larynx (Ödeme, Mukositis) zu Beginn stark ausgeprägt sind und sich dann im Laufe der Zeit zurückbilden. Im Gegensatz dazu steigt die Sensibilitätsstörung in diesem Bereich von 50 % auf 100 % und liegt nach 1 Jahr bei 75 %. Relativ gleichbleibend verhält sich der Dysphagiegrad (25 - 33 % leichte Dysphagie und 66 - 75 % mittelgradige Dysphagie). Hierbei gab es keine Patienten, die nicht von einer Dysphagie betroffen waren, es kam jedoch auch nicht zu einer hochgradigen Dysphagie. Eine Aspiration entwickelte sich erst ab dem 90. Tag mit steigender Tendenz. Dahingegen traten Penetrationen schon in der akuten Phase auf, waren bis zu einem Jahr nach der Behandlung bei 100 % der Patienten zu beobachten und

gingen anschließend wieder auf 50 % zurück. Das Vorkommen von Residuen lag sowohl in der ersten Phase als auch in der zweiten Phase bei 100 %. Nach einem Jahr traten diese noch bei 75% der Patienten auf. Bezüglich der Ernährung gaben 100 % der Patienten an, sich mit flüssigen Konsistenzen im gesamten Zeitraum ernähren zu können. Die Ernährung mit breiiger Konsistenz stieg von 50 % auf 66 % an und wurde zuletzt von allen Patienten als essbares Nahrungsmittel angegeben. Im Gegensatz dazu konnte kein Patient zu Beginn feste Nahrungsmittel essen, was sich dann zur zweiten Phase auf 33 % verbesserte und nach einem Jahr (Phase 3) bei 25 % lag. Die Symptome Dysphonie, Dysgeusie und Xerostomie traten alle am Anfang zu 100 % auf. Die Xerostomie blieb über den gesamten Zeitraum konstant bei 100 % bestehen. Die Dysphonie ging erst etwas zurück und lag dann wieder bei 100 %. und waren bis auf. Nur die Dysgeusie blieb erst zu 100 % bestehen und verbesserte sich dann, dass sie nach einem Jahr nur noch bei 25 % der Patienten vorhanden war.

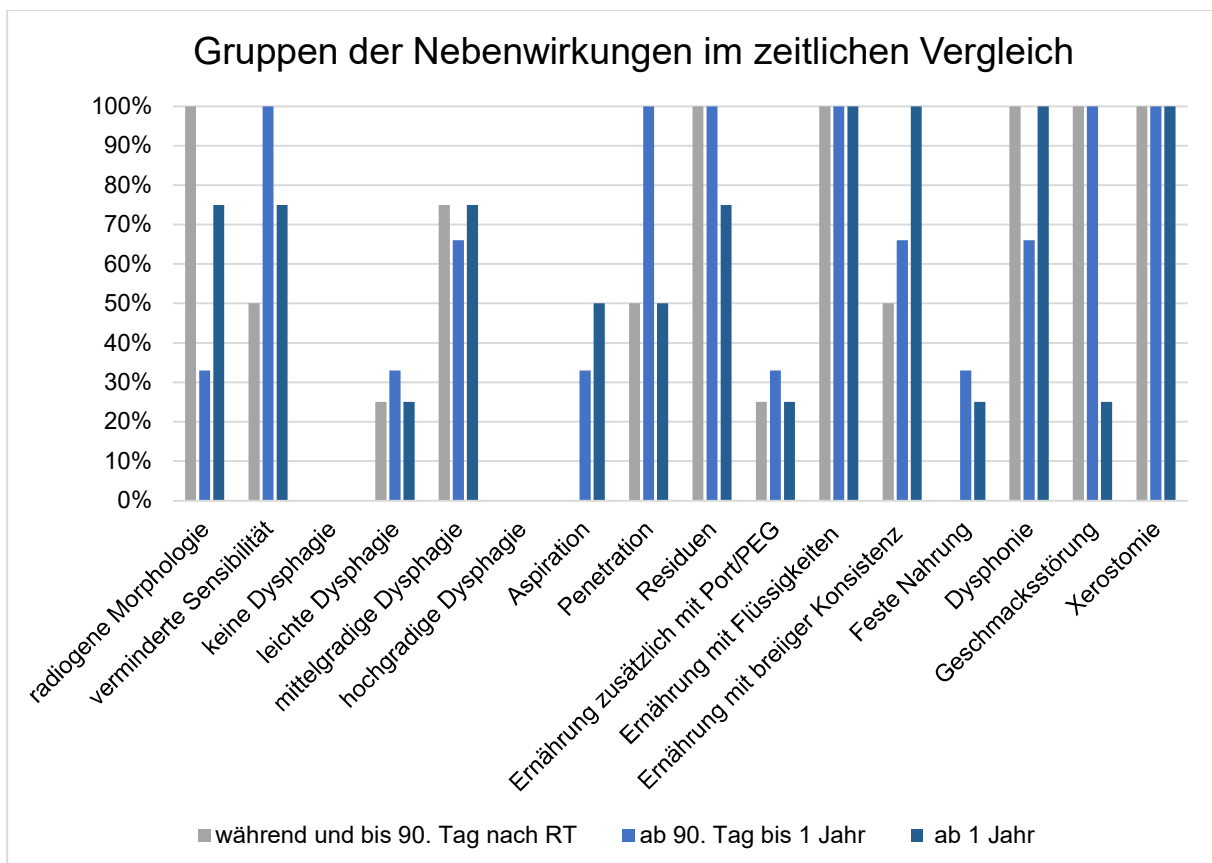


Abbildung 26: prozentuale Verteilung der Nebenwirkungen im zeitlichen Vergleich

4 Diskussion

Die moderne IMRT ermöglicht eine sehr hohe räumliche Präzision der Dosisapplikation, die bei der Bestrahlung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zur suffizienten kurativen Gesamtdosis bei einer gleichzeitig verbesserten Schonung der Risikostrukturen genutzt werden kann. Trotz dieser modernen Entwicklungen der RT sind Nebenwirkungen wie Schluckstörungen für die Patienten sowohl einschränkend in ihrer Ernährung und Lebensqualität als auch aufgrund des erhöhten Risikos einer aspirationsinduzierten Pneumonie lebensbedrohlich. Der Schluckakt ist ein komplexer Prozess aus willkürlichen und unwillkürlichen Phasen, an denen mehr als 30 Muskelpaare und sechs Hirnnerven beteiligt sind. Es stellt sich daher die Frage, welchen Effekt die moderne RT von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich auf die SWAORs hat und welche Nebenwirkungen damit für die Patienten verbunden sind.

Es wurden die folgenden Resultate erzielt, die in den Abschnitten 4.1 bis 4.3 diskutiert werden:

1. Eine signifikante strahleninduzierte Volumenveränderung von vier der acht SWOARs, wovon M. constrictor pharyngis superior und medius sowie M. cricopharyngeus eine signifikante Volumenvergrößerung und der proximale Ösophagus eine signifikante Volumenverkleinerung zeigten.
2. Kein signifikanter Zusammenhang von applizierter Dosis und Volumenveränderung, aber ein starker signifikanter Zusammenhang von applizierter Dosis und dem Auftreten einer Dysphagie. Die klinische Untersuchung mittels FEES zeigte bei allen Probanden eine Störung der Schluckfunktion, zum Teil mit Aspiration und Penetration, wohingegen die Patienten in den Fragebögen bis auf die Xerostomie nur wenige bis geringfügige Beeinträchtigungen nach der erfolgten RT angaben und die Symptomskala für Schluckbeschwerden beim EORTC QLQ-H&N35 nur bei 43 % lag).

4.1 Volumenveränderungen

In dieser Studie konnte anhand von MRT Aufnahmen bei Patienten, die eine RT aufgrund von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich erhalten hatten, eine signifikante Volumenveränderung von vier (M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius, M. cricopharyngeus und der proximale Teil des Ösophagus) der acht SWOARs beobachtet werden. Die MRT-Untersuchung erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten (MRT 1 im Durchschnitt 16 Tage vor der RT, MRT 2 während der RT bei 40 Gy und MRT 3 im Anschluss der RT durchschnittlich 54 Tage nach dem letzten Tag der RT).

Im Vergleich zum Ausgangsvolumen in MRT 1 vergrößerten sich hiervon drei Strukturen signifikant (M. constrictor pharyngis superior und medius, M. cricopharyngeus), während sich der proximale Anteil des Ösophagus signifikant verkleinerte.

Eine Tendenz zur Vergrößerung zeigte der transglottische Larynx, jedoch liegt der p-Wert von 0,055 knapp über dem Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$) und zählt somit nicht zu den Strukturen mit einer signifikanten Volumenvergrößerung. Eine geringe Tendenz zur Verkleinerung konnte beim M. constrictor pharyngis inferior und dem supraglottischen Larynx beobachtet werden, die jedoch nicht signifikant war. Bei der Betrachtung des Zungengrunds zeigte sich, dass die Volumina der MRTs 2 und 3 sehr nahe am Ausgangswert liegen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine RT eine Volumenzunahme im M. constrictor pharyngis superior, M. constrictor pharyngis medius und M. cricopharyngeus zur Folge hat. Dies kann zum einen dadurch bedingt sein, dass sich die Tumorgroße während der RT reduzierte und sich ehemals infiltrierte oder verdrängte Normalgewebe wieder zur ursprünglichen Größe ausbreiten konnte. Zum anderen kann eine strahleninduzierte Entzündungsreaktion mit Ödembildung die Ursache für morphologische Veränderungen der Muskeln sein. Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben, kommt es innerhalb der ersten Wochen zu akuten Nebenwirkungen der früh reagierenden Gewebe. Die strahleninduzierten inflammatorischen Prozesse der Mukosa und Submukosa können durch Ödembildung und Fibrose sekundär die darunter befindlichen Muskeln beeinflussen (Eisbruch et al., 2004). Die einzige signifikante Volumenabnahme in der vorliegenden Studie konnte im proximalen Ösophagus beobachtet werden. Dies ist vermutlich auf die strukturellen und morphologischen Differenzen von glatter und quergestreifter Muskulatur zurückzuführen. Hierbei ist der proximale Ösophagus, der aus glatter Muskulatur besteht, zu unterscheiden von den anderen acht SWOARs, die zur Gruppe der quergestreiften skelettalen Muskulatur zählen. In der Literatur wird übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie eine Volumenzunahme, vor allem der pharyngealen Konstriktoren, beschrieben.

Eisbruch et al. war einer der ersten Autoren, der 2004 anhand von 26 Patienten mit fortgeschrittenen lokalen Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, die eine definitive RT mit simultaner Chemotherapie erhalten hatten, eine Volumenzunahme der pharyngealen Konstriktoren sowie des glottischen und supraglottischen Larynx mittels prä- und post-Therapie CTs beobachtete und dies in Zusammenhang mit den Ergebnissen der direkten Endoskopie und Videofluoroskopie brachte (Eisbruch et al., 2004). Mit den Erkenntnissen dieser Studie entwickelte er zu Beginn der IMRT-Ära das Konzept der DARS (dysphagia/aspiration-related structures).

Im Anschluss an diese Publikation erschienen weitere Veröffentlichungen von Autoren, die diesen Zusammenhang untersuchten, jedoch wurde häufiger die Assoziation von SWAORs

und dosisabhängiger Dysphagie untersucht, als die Volumenveränderungen.

Eine Ausnahme bildet die Studie von Popovtzer et al. (Popovtzer, Cao, Feng, Eisbruch, 2009), die übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser vorliegenden Arbeit und denen von Eisbruch eine Volumenzunahme der pharyngealen Konstriktoren beschreiben. Hierbei wurden 12 Patienten mit UICC-Stadium III-IV Kopf-Hals-Tumoren anhand von MRT Untersuchungen vor sowie drei Monate nach der Strahlen- und Chemotherapie untersucht. Die Veränderungen der pharyngealen Konstriktoren wurden mit denen des M. sternocleidomastoideus verglichen. Eine signifikante Volumenzunahme wurde in allen pharyngealen Konstriktoren beobachtet ($p=0,001$). Die durchschnittliche Volumenzunahme der pharyngealen Konstriktoren, die weniger als 50 Gy erhalten hatten, lag bei 66 % und 118 %, bei denen, die mehr als 50 Gy erhalten hatten ($p=0,02$). Im Gegensatz hierzu reduzierte sich das Volumen des M. sternocleidomastoideus signifikant ($p=0,002$). Bis auf die pharyngealen Konstriktoren wurden in der Studie von Popovtzer keine weiteren SWAORs untersucht.

4.2 Zusammenhang von applizierter Dosis und Volumenveränderungen sowie Dysphagie und Dysphonie

Die lineare Regressionsanalyse und Streudiagrammdarstellung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen und der applizierten Strahlendosis. Mit dem Verfahren der binären logistischen Regression wurde der Einfluss der applizierten Dosis auf die Entwicklung einer Dysphagie bzw. Dysphonie untersucht. Es zeigte sich, dass bei einem Anstieg der Dosis um eine Einheit (1 Gray) die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten sechs Monate nach der RT eine Dysphagie zu entwickeln, statistisch signifikant ($p=0,007$) um den Faktor 7,5 erhöht ist und für den Zeitraum vom 6. bis 12. Monat nach RT statistisch signifikant ($p=0,015$) um das 4,7-fache erhöht ist. Die Berechnungen bezüglich einer dosisabhängigen Dysphonie ergaben keinen statistischen Zusammenhang zu keinem der verschiedenen Zeiträume.

Die Studien von Eisbruch et al. 2004 und Popovtzer et al. 2009 zeigten, wie bereits in Abschnitt 4.1 beschrieben, eine Volumenzunahme der pharyngealen Konstriktoren sowie des glottischen und supraglottischen Larynx nach RT. Eisbruch et al. deuteten zusätzlich darauf hin, dass die niedrigste maximale Dosis, die eine DARS erhalten hatte, 50 Gy betrug und es einen klinischen Vorteil geben könnte, die Volumina der DARS, die ≥ 50 Gy (V_{50}) erhalten zu minimieren. Dies motivierte eine Vielzahl von Zentren, den Einfluss von applizierter Dosis innerhalb der DARS auf die Entstehung einer Dysphagie zu untersuchen sowie die verschiedenen Bestrahlungstechniken diesbezüglich zu analysieren. Aufgrund der großen Anzahl an Studien und den variierenden Parametern fällt es schwer, eine eindeutige Schlussfolgerung zu ziehen. Duprez et al. (Duprez, Madani, De Potter, Boterberg, De Neve,

2013) sahen anhand ihrer Literaturanalysen die Gesamtdosis der pharyngealen Konstriktoren als den wichtigsten dosimetrischen Prädiktor für die Dysphagieentwicklung an. Sie schlussfolgerten, dass eine Reduzierung der Dosis von 61 - 64 Gy auf 52 - 55 Gy zu geringeren Schluckstörungen führen kann. Levendag et al. (P. Levendag et al., 2004) stellten fest, dass ab einer Gesamtdosis von 55 Gy innerhalb der pharyngealen Konstriktoren das Risiko für eine Dysphagie bei jeder weiteren Gabe von 10 Gy um 19 % steigt. In der späteren Studie von Levendag et al. (P. C. Levendag et al., 2007) beobachteten sie eine signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Dosis der Mm. constrictor pharyngis superior und medius und dem Auftreten schwerer Dysphagie. Eine mittlere Dosis von 50 Gy führte zu einer Wahrscheinlichkeit von 20 % eine Dysphagie zu entwickeln. Dies erhöhte sich signifikant ab einer mittleren Dosis von 55 Gy mit einem Anstieg um weitere 19 % bei jeden zusätzlichen 10 Gy.

Die Ergebnisse der oben genannten Studien bezüglich einer Korrelation zwischen Dysphagie und applizierter Dosis stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Im Unterschied zu den Studien wurden in dieser Arbeit nicht nur die pharyngealen Konstriktoren hierzu ausgewertet, sondern auch die in der Literatur genannten wesentlichen OARs der strahleninduzierten Dysphagie (insgesamt acht SWOARs, siehe Kapitel 1.3.4). Es besteht ein Konsens darüber, dass eine Dosis von 55 Gy für die pharyngealen Konstriktoren nicht überschritten werden sollte. Eine Reduzierung der Dosis kann anhand der Ergebnisse dieser Studie ebenfalls als sinnvoll erachtet werden und sollte wenn möglich auch die übrigen SWOARs mit einbeziehen. Interessant wäre bei den oben genannten Studien auch eine zeitliche Analyse gewesen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie zeigen sie somit nur den Zusammenhang von Dosis und Dysphagie. Eine chronische Dysphagie stellt jedoch eine wesentlich größere Beeinträchtigung und ein weitreichenderes gesundheitliches Risiko für die Patienten dar, als eine transiente Dysphagie in Form einer akuten Strahlenreaktion. Nach einem halben Jahr war in dieser Arbeit das Risiko für eine Dysphagie zwar geringer als im ersten halben Jahr nach RT, jedoch immer noch um das 4,7-fache erhöht. Ebenso kritisch zu betrachten sind Faktoren wie konkomitante Chemotherapie, Fraktionierung, Tumorregion und DVH- Parameter, die in den meisten Studien sowie in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden.

Christianen et al. (Christianen et al., 2012) veranlassten aus diesem Grund eine multizentrische prospektive Studie mit 354 Patienten, die wegen eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich mittels Chemo- und RT behandelt wurden, und zogen weitere Faktoren in ihre Analyse mit ein. Sie stellten fest, dass der größte Prädiktor für einen Dysphagiegrad ≥ 2 (nach der RTOG Graduierung und zum Zeitpunkt von sechs Monaten nach erfolgter Therapie) die Gesamtdosis der M. constrictor pharyngis superior und des supraglottischen Larynx ist. Eine ebenfalls signifikante Assoziation bestand in Bezug auf das T-Stadium (T1-2 versus T3-4), N-

Stadium (N0 versus N+), Tumorregion (Oropharynx/Nasopharynx versus andere Regionen), simultaner Chemotherapie, bilateraler Pharynx RT und Schluckbeschwerden vor der Therapie. In einer späteren Studie von Christianen (Christianen et al., 2015) mit 238 Patienten untersuchten sie den Zusammenhang von applizierten Dosen innerhalb der jeweiligen SWOARs und einem Dysphagiegrad ≥ 2 zu verschiedenen Zeitpunkten (6., 12., 18., 24. Monat). Die Prävalenz eines Dysphagiegrads 2 bis 4 betrug nach sechs Monaten 22 %, nach 12 Monaten 14 %, nach 18 Monaten 12 % und nach 24 Monaten 14 %. Auch hier konnte beobachtet werden, dass hohe applizierte Dosen im oberen Pharynx in starker Relation zu schwerwiegenden persistierenden Dysfunktionen (Dysphagiegrad ≥ 2 vom 6. bis 18. Monat, n = 19) und progressiven Dysfunktionen (Dysphagiegrad < 2 jedoch bestehend vom 6. bis 18. Monat, n = 19) stehen. Transiente Dysfunktionen traten vor allem nach hohen Dosen im unteren Pharynx und Larynx und bei moderaten Dosen im oberen Pharynx auf. Die Langzeitergebnisse dieser Studie zeigen nach wie vor die Wichtigkeit einer Schonung des M. constrictor pharyngis superior wohingegen die Bedeutung des supraglottischen Larynx abnimmt.

Aus klinischer Sicht ist jedoch die Schonung der pharyngealen Konstriktoren aufgrund der engen anatomischen Beziehung zu den retropharyngealen Lymphknoten, die bei pharyngealen Karzinomen in der Regel Teil des Zielvolumens sind und hohe Dosen erhalten, erschwert. Feng et al. (Feng et al., 2010) beobachteten, dass die Bestrahlung des ganzen unbeteiligten retropharyngealen Lymphknotenkompartiments widersprüchlich zum Metastasierungsmuster war. In ihrer prospektiven Studie untersuchten sie die Auswirkungen einer Aussparung der nichtbeteiligten SWOARs und medialen retropharyngealen Lymphknoten unter IMRT und Chemotherapie anhand von applizierten Dosen < 50 Gy in diesen Regionen. Es nahmen 73 Patienten mit Oropharynxkarzinom der UICC-Stadien III/IV teil. Die durchschnittliche Gesamtdosis der ausgesparten SWOARs betrug für die pharyngealen Konstriktoren 48 Gy, für den glottischen und supraglottischen Larynx 42 Gy und für den Ösophagus 32 Gy. Innerhalb der Nachsorgeperiode von drei Jahren traten nicht mehr Rezidive als bei einem Standardvorgehen auf. Es gab keine Rezidive innerhalb oder in der Nähe der ausgesparten SWOARs. Lokalrezidivfrei waren 96 % der Patienten und das krankheitsfreie Gesamtüberleben betrug 88 %. Eine Fernmetastasierung entwickelten 7 % der Patienten. Die Analyse der Fragebögen zur Lebensqualität (HNQOL Eating Domain und UWQOL Swallowing Question) zeigte eine akute Verschlechterung einen Monat nach der Therapie mit darauffolgender signifikanter Verbesserung im Verlauf. Im Gegensatz zu den subjektiven Verbesserungen der schluckbezogenen Lebensqualität ergab die objektive Schluckuntersuchung mittels Videofluoroskopie, wie auch in der vorliegenden Studie, ein anderes Ergebnis. In der Studie von Feng et al. konnte eine moderate Verschlechterung der objektiven Schluckfunktion nach 3 Monaten nach RT beobachtet werden, ohne dass sich

innerhalb von 24 Monaten eine signifikante Verbesserung einstellte. Auch wenn anhand dieser Studie keine signifikante Verbesserung der Schluckfunktion deutlich wird, so zeigt sie doch das Potenzial, dass eine Schonung der SWOARs ermöglicht werden kann, ohne dabei das Risiko einer erhöhten Rezidivrate eingehen zu müssen.

Eine deutliche Verbesserung der Schluckfunktion durch Aussparung der SWOARs erzielten Eisbruch et al. (Eisbruch et al., 2011) anhand einer prospektiven Studie. Es nahmen 73 Patienten mit Oropharynxkarzinomen (UICC-Stadium III/IV) teil. Sie erhielten gleichzeitig zur Chemotherapie eine IMRT, die das Ziel hatte, nicht betroffene SWOARs (pharyngeale Konstriktoren, glottischer und supraglottische Larynx, Ösophagus, Speicheldrüsen, Mundhöhle) dosimetrisch auszusparen. Nach ≥ 12 Monaten konnte mittels VF bei 94 % der Patienten ein Dysphagiegrad 0 - 1 befundet werden und nur vier Patienten hatten nach 6 Monaten einen Dysphagiegrad ≥ 2 . Eisbruch et al. konnten somit zeigen, dass durch die Schonung der SWOARs das Auftreten einer späten Dysphagie weitestgehend vermieden werden kann.

Ein weiterer positiver Effekt einer Dosisreduktion ist die Risikominimierung einer Aspiration. In der Studie von Feng et al. 2007 stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Dosis der pharyngealen Konstriktoren und des supraglottischen Larynx bei den Patienten, die aspirierten signifikant höher war, als bei den Patienten, die nicht aspirierten. Keiner der Patienten, die < 60 Gy erhalten hatten, aspirierte. Ähnliche Ergebnisse erzielten Jensen et al. in ihrer Studie 2007. Patienten, die in der supraglottischen Region, dem Larynx und dem oberen Ösophagussphinkter eine Dosis < 60 Gy erhalten hatten, zeigten ein geringeres Aspirationsrisiko.

Bezüglich einer dosisabhängigen Dysphonie konnte in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Im Gegensatz dazu besteht in der Literatur seit längerem ein Konsens darüber, dass die im Larynx applizierte Strahlendosis mit der Sprechfunktion nach der RT assoziiert ist (Amdur, Li, Liu, Hinerman, Mendenhall, 2004; Fung et al., 2001 b; Sanguineti, Ricchetti, McNutt, Wu, Fiorino, 2014).

Fung et al. (Fung et al., 2001 b) verglichen ein Jahr nach der RT die Sprechfunktion bei Patienten mit glottischen Tumoren im Frühstadium und Patienten mit nicht laryngealen Tumoren. Sie fanden heraus, dass Patienten, die eine IMRT mit einem größeren Strahlenradius erhalten hatten, eine schlechtere Sprachfunktion aufwiesen. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht nur die Dosis innerhalb der glottischen Strukturen entscheidend für die Sprechfunktion ist, sondern auch die Dosis, die die umgebenden Gewebe erhalten, insbesondere der supraglottische Larynx. Anhand der Ergebnisse einer aktuellen Literaturrecherche empfehlen Graff et al. (Graff, Woisard, Racadot, Thariat, Pointreau, 2016) eine mittlere Dosis von unter 40 bis 45 Gy ($D_{\text{mean}} \leq 40 - 45$ Gy) für den supraglottischen Larynx

und eine mittlere Dosis von unter 20 Gy ($D_{\text{mean}} \leq 20$ Gy) für den transglottischen Larynx, falls möglich.

4.3 Nebenwirkungen und Folgen der Strahlentherapie

An Hand der Aktenlage wurden die Symptome der 17 Patienten zeitlich ausgewertet. Symptome, die vor Beginn der Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie der TU München diagnostiziert wurden, waren: Schmerzen (53 %), Dysphagie (41 %), Gewichtsverlust (41 %) und Heiserkeit (24 %). Der Median des Karnofsky Index lag vor der Behandlung bei 90 % (Spannweite: 70 % - 100 %). Innerhalb der ersten sechs Monate nach RT wurden die Symptome Xerostomie (94 %), Gewichtsabnahme (88 %), Dysphagie (88 %), Heiserkeit (47 %), Bewegungseinschränkung (29 %) sowie Schmerzen in der Tumorregion (18 %) dokumentiert. Der mediane Karnofsky Index lag bei 90 % (Spannweite 60 bis 90 %).

Die Symptome der Patienten im Zeitraum vom sechsten bis zwölften Monat nach RT waren Xerostomie (94 %), Dysphagie (82 %), Heiserkeit (47 %), Gewichtsverlust (35 %), Bewegungseinschränkung (29 %) sowie Schmerzen (12 %). Der Karnofsky- Index lag im Median bei 90 % (Spannweite 70 bis 90 %).

Zusätzlich zur retrospektiven Datenanalyse wurden die radiogen bedingten Nebenwirkungen mit Schluck- und Stimmtests bei fünf Patienten prospektiv untersucht. Die subjektiv empfundene Lebensqualität wurde mit Fragebögen ermittelt.

In der FEES-Funktionsuntersuchung wurde bei vier der fünf Probanden eine reduzierte laryngeale Sensibilität und bei allen Probanden eine Störung der Schluckfunktion, die nach der FOIS Graduierung von Grad 3 bis Grad 6 reichte, diagnostiziert. Eine Flüssigkeitsaspiration wurde bei zwei Probanden und eine Penetration bei drei Probanden (ein Proband mit Flüssigkeit und zwei mit Brei) beobachtet. Alle Probanden gaben Einschränkungen bei der Ernährung an. Zwei Probanden verzichteten gänzlich auf den Verzehr fester Speisen. Ein gelegentliches Verschlucken mit Husten wurde beim Verzehr von breiigen Speisen von vier Probanden und beim Verzehr von Flüssigkeiten von zwei Probanden beschrieben. Alle Probanden gaben Symptome wie Dysphagie und Xerostomie an. Ein konstantes Gewicht hatten drei Probanden, wobei ein Proband dies nur durch zusätzliche PEG- Ernährung erreichte. Ein Proband gab eine Gewichtszunahme und ein Proband einen Gewichtsverlust an. Seit der RT wurden bei einem Probanden eine Depression, bei einem weiteren Probanden eine chronische Bronchitis und bei einem dritten Probanden eine Pneumonie diagnostiziert. Bewegungseinschränkungen im Kopf-Hals-Bereich beschrieben vier Probanden.

Die Stimmuntersuchung wies für alle Probanden eine Dysphonie nach. Zwei Probanden erhielten bereits nach der RT eine logopädische Behandlung. Nach der Untersuchung im

Rahmen der Studie wurde vier Probanden eine logopädische Behandlung und einem Probanden eine Videofluoroskopie-Untersuchung angeraten.

Die Auswertung des Anderson-Dysphagia-Inventory Fragebogens zur schluckbezogenen Lebensqualität bei Mundhöhlenkarzinomen ergab einen durchschnittlichen Summenwert von 59,2, der dem Grad „eher auffällig“ entspricht. Die kurze Version des Voice-Handicap-Index (mit 12 Fragen) ergab im Durchschnitt (5,4 Summenwert) keine Stimmstörung. In den Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 zeigten sich in den meisten Kategorien niedrige Skalenpunktwerte. Bis auf Probleme durch Xerostomie (trockener Mund 100 %, klebriger Speichel 63 %), Probleme bei der Mundöffnung 60 % und sexuelle Probleme 60 % waren die Patienten laut ihren Angaben nur wenigen bis geringfügige Beschwerden hinsichtlich einer tumorspezifischen Symptomatik ausgesetzt. So lag auch der Skalenpunktwert für Schluckbeschwerden nur bei 43 % und für Sprechprobleme bei 20 %.

In den folgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse mit der Literatur verglichen und diskutiert.

4.3.1 Allgemeine Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der Aktenauswertung zeigten, dass sich im zeitlichen Verlauf die Anzahl der Patienten mit Schmerzen deutlich reduzierte (von 53 % prätherapeutisch auf 18 % und weiter auf 12 %). Dies lässt vermuten, dass tumorbedingte Schmerzen aufgrund der Therapie (RT und Schmerztherapie) schnell reduziert werden konnten bzw. iatrogene Schmerzen (aufgrund von RT, Tumorresektionen bzw. Neck Dissections) nur kurzzeitig auftraten. Die Gewichtsabnahme der Patienten (von 41 % auf 88 % und 35 %) zeigte den Verlauf einer akuten Nebenwirkung wie in Kapitel 1.3.3.1 bereits beschrieben. Während einer RT können Appetitlosigkeit und bei simultaner RCT auch Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zudem kann eine strahlenbedingte pharyngeale Mukositis die Nahrungsaufnahme erschweren und dann zum Gewichtsverlust führen, wie es transient auch in dieser Studie auftrat. Die Symptome Dysphagie, Xerostomie, Heiserkeit und Bewegungseinschränkung können sowohl akute Nebenwirkungen darstellen (beispielsweise aufgrund eines interstitiellen Ödems in den Speicheldrüsen, einer radiogen induzierten Mukositis oder eines Stimmlippenödems) aber auch wie in Kapitel 1.3.3.2 beschrieben als späte Nebenwirkungen (irreversiblen Schädigung der Speicheldrüsenfunktion, Muskelfibrose usw.) progredient auftreten. Dies erklärt den konstanten Verlauf der Dysphagie (88 % und 82 %), Xerostomie (94 % und 94 %), Heiserkeit (47 % und 47%) und Bewegungseinschränkung (29 % und 29 %) im Zeitraum 1. bis 12. Monat nach RT. Hierbei ist anzunehmen, dass die langanhaltende Dysphagie das Gewicht der Patienten beeinflusste, weshalb im Zeitraum 6. bis 12. Monat der Gewichtsverlust noch bei 35 % lag.

4.3.2 Schluckfunktionsstörungen

Die postradiogene Dysphagie betrifft mehr als 50 % der Kopf-Hals-Tumorpatienten und resultiert aus der Summe multipler Nebenwirkungen wie Fibrose, Strikturen, reduzierte Muskelkraft, Neuropathie, Trismus, Xerostomie und Osteoradionekrose (Gillespie, Brodsky, Day, Lee, Martin-Harris, 2004; C. L. Lazarus et al., 2014). In erster Linie gilt sie jedoch als Folge der strahleninduzierten Fibrose, welche den Bewegungsumfang und die Kraft der Schluckbewegung reduziert (Jensen, 2007; King, Dunlap, Tennant, Pitts, 2016). Neben den in dieser Studie beobachteten morphologischen Veränderungen der muskulären Strukturen kann der laryngeale Sensibilitätsverlust, der bei 80 % der Probanden beobachtet wurde, ebenfalls ein wesentlicher Grund für die hohe Rate der Schluckfunktionsstörung (100 % der Probanden) und Aspiration (40 % der Probanden) sein (siehe Kapitel 2.5.3 „Fiberoendoskopische Schluckuntersuchung“). Der N. laryngeus superior, welcher als Ast des N. vagus sowohl die Muskeln M. cricothyroideus und M. constrictor pharyngis inferior als auch die Schleimhaut des Kehlkopfs oberhalb der Stimmlippen sensibel innerviert, sorgt für ein reflektorisches Schließen des Kehlkopfes und den Hustenreflex. Eine Schädigung des Nervs kann somit zu einem insuffizienten laryngealen Schließreflex führen, welcher beim Schluckakt ein Aspirieren nicht verhindern kann. Des Weiteren kann durch eine Sensibilitätsstörung der Hustenreflex beim Verschlucken von Speisen oder Flüssigkeiten in den Respirationstrakt ausbleiben und somit eine Aspiration oder Penetration durch einen fehlenden Hustenstoß nicht kompensieren (stille Aspiration).

Viele Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigen schon prätherapeutisch Anomalien der Schluckfunktion, so auch 41 % der Patienten dieser Studie. Nguyen et al. (Nguyen et al., 2006) untersuchten 63 Patienten vor und nach der Therapie mit Videofluoroskopie. Sie beobachteten bei 27 Patienten (43 %) prätherapeutische Schluckfunktionsstörungen. Innerhalb der ersten zehn Monate nach der Therapie stieg die Zahl mit schweren Schluckfunktionsstörungen (Grad 3-7 nach der swallowing performance scale) auf 48 Patienten (84 %) an. Das Ergebnis dieser Studie stimmt mit denen anderer Autoren überein, die ebenfalls eine Vielzahl von Anomalien der prätherapeutischen Schluckfunktion mit Videofluoroskopie beobachteten (Graner et al., 2003; Kotz et al., 2012; Logemann et al., 2006). Die Mehrheit der Autoren fand posttherapeutisch die gleichen Störungen, jedoch häufiger und in stärkerer Ausprägung. Die charakteristischen posttherapeutischen Dysfunktionen waren durch eine reduzierte Inversion der Epiglottis, eine verzögerte Einleitung des Schluckaktes mit zeitlich unkoordiniertem Ablauf und verlangsamtem oder verspätetem Schluss des Kehlkopfes gekennzeichnet, was die Aspiration während und nach dem Schlucken förderte. Eine reduzierte pharyngeale Kontraktion hatte eine Beeinträchtigung des Bolustransports zur Folge. Darüber hinaus führte eine reduzierte Zungenretraktion mit reduziertem Kontakt zur hinteren Rachenwand und

unvollständiger cricopharyngealer Relaxation zu einer Ansammlung des Rückstands in den Sinus piriformes und Valleculae, der nach dem Schlucken häufig aspiriert wurde.

Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass Patienten mit prätherapeutischen Schluckfunktionsstörungen ein erhöhtes Risiko haben posttherapeutisch eine Dysphagie zu entwickeln. Es verdeutlicht aber auch wie wichtig das frühzeitige Erkennen von Patienten mit einem hohen Dysphagierisiko ist. Signifikante unabhängige Faktoren für eine schwere akute Dysphagie sind laut der Datenanalyse der DAHANCA 6 & 7 Studie T3-T4 Tumore, N-positive und nicht-glottische Tumore, Alter > 62 Jahre, Dysphagiegrad > 0 vor der Therapie sowie akzelerierte Bestrahlungen (Mortensen et al., 2012). Langendijk et al. (Langendijk et al., 2009) hatten ein validiertes Dysphagie-Risiko-Bewertungsmodell („total dysphagia risk score“ TDRS) entwickelt, um Schluckfunktionsstörungen nach einer kurativen RT von Kopf-Hals-Tumoren besser vorhersagen zu können. Anhand dieser Analysen sind folgende Risikofaktoren für eine Dysphagie entscheidend: T-Klassifikation (T3-T4), Ausmaß der Bestrahlung des zervikalen Lymphabfluss (bilateral), Gewichtsverlust, Primärtumorlokalisation (oropharyngeal, nasopharyngeal) und Behandlungsmodalität (Fraktionierungsschema, akzelerierte RT, kombinierte RCT). Mit dem TDRS können Patienten in drei verschiedene Risikogruppen eingestuft werden. Risikopatienten können so identifiziert und gegebenenfalls von präventiven Maßnahmen während und nach der RCT profitieren. Koiwai et al. (Koiwai, Shikama, Sasaki, Shinoda, Kadoya, 2010) hatten mittels des TDRS retrospektiv 47 Kopf-Hals-Tumorpatienten, die mit einer RCT behandelt wurden, untersucht. 27/47 Patienten wiesen postradiogene Schluckfunktionsstörungen (RTOG Grad ≥ 2) auf. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Klassifikation mittels TDRS signifikant mit einem akuten Dysphagiegrad ≥ 2 ($p < 0.001$) assoziiert war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Faktoren, die das Risiko einer akuten und späten Dysphagie prognostizieren, T und N Stadium, Tumorlokalisation, Behandlungsmodalität, Extension der behandelten Region und Patientencharakteristiken sind.

4.3.3 Aspiration und Pneumonie

Während des Schluckaktes gilt die Aspiration als gefährlichste Komplikation, weil es in ihrer Folge zu pulmonalen Komplikationen bis zur Aspirationspneumonie mit letalem Ausgang kommen kann (Langmore et al., 1998). Denaro et al. (Denaro, Merlano, Russi, 2013) beschreiben anhand ihrer Metaanalyse (Publikationen von 1990-2012 bezüglich Dysphagie bei Kopf-Hals-Tumor Patienten), dass eine Beeinträchtigung des Schluckprozesses Mangelernährung, Dehydratation, Aspiration und Pneumonie verursachen kann. Das Ergebnis seiner Literaturrecherche war, dass ein Drittel der Patienten mit Dysphagie eine behandlungsbedürftige Pneumonie entwickelte.

Unter Beachtung der genannten Risikofaktoren durch systematisches Screening ist es möglich, Patienten mit erhöhtem Dysphagierisiko frühzeitig präventive Maßnahmen anzubieten und damit in der Folge die Prävalenz von Aspirationspneumonien von 5,4 % auf 2,4 % (Hinchey et al., 2005) bzw. von 4,2 % auf 2 % (Lakshminarayan et al., 2010) zu reduzieren. Eine Aspirationspneumonie sollte nach der RCT unbedingt vermieden werden, da sie mit Mortalitätsraten zwischen 20 % und 62 % einhergeht (Cameron, Mitchell, Zuidema, 1973; Scheld, Mandell, 1991).

Der Zusammenhang von Dysphagie und einer relativ hohen Aspirationsrate nach RT oder RCT bei Kopf-Hals-Tumoren wird in der Literatur häufig beschrieben (Hughes et al., 2000; Smith, Kotz, Beitler, Wadler, 2000; C. H. Wu, Hsiao, Ko, Hsu, 2000).

Eisbruch et al. (Eisbruch et al., 2002) untersuchten 26 Patienten mit Stadium IV Kopf-Hals-Tumoren mit Videofluoroskopie vor und nach der RCT (70 Gy/ 7 Wochen). Sowohl in den frühen (1. - 3. Monat) als auch in den späten posttherapeutischen Untersuchungen (6. - 12. Monat) zeigten sich hohe Raten diverser Schluckfunktionsstörungen. Patienten mit höhergradiger Spättoxizität wiesen häufig auch eine höhere Aspirationsrate auf. Aspirationen wurde bei 3 Patienten (14 %) in den prätherapeutischen Untersuchungen, bei 13 (65 %) in den frühen posttherapeutischen Untersuchungen und bei 8 (62 %) in den späten posttherapeutischen Untersuchungen beobachtet. Insgesamt zeigte sich bei 17 Patienten posttherapeutisch eine Aspiration. Sie waren in der Regel "still" (ohne Hustenreflex oder mit verzögertem und ineffektivem Husten). Des Weiteren entwickelten sechs Patienten (24 %) eine Pneumonie, die mit einer Hospitalisation von 1 bis 14 Monaten einherging (Median: 2,5 Monate) und die wahrscheinliche Todesursache bei 2 Patienten war. Diese sechs Patienten waren prätherapeutisch pulmonal gesund. Fünf der sechs Patienten wurden mit Videofluoroskopie posttherapeutisch untersucht. Bei ihnen wurde eine Aspiration diagnostiziert. Von den vier Patienten, die sich posttherapeutisch nicht untersuchen lassen hatten, entwickelte ein Patient eine Pneumonie. Keiner der acht aspirationsfreien Patienten entwickelte eine Pneumonie. Zur Ernährung benötigten vier der sechs Patienten zeitweise Magensonden und zwei Patienten hatten eine Tracheotomie. In einer etwas größeren Studie von Nguyen et al. (Nguyen et al., 2004) entwickelten von den 55 Patienten, die wegen lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine RCT erhalten hatten, 45 % eine hochgradige Dysphagie, bei 36 % wurde eine stille Aspiration in der Videofluoroskopie diagnostiziert. Die meisten Patienten mit Dysphagie benötigten mehr als drei Monate lang eine Magensonde zur zusätzlichen oder alleinigen Ernährung (median 9 Monate). Aspirationspneumonien traten bei acht Patienten auf, in fünf Fällen führte dies zum Tod.

Auch wenn in der Literatur die genaue Ätiologie der Pneumonien aufgrund der verschiedenen Kriterien (Aspiration, Magensonden, Tracheotomie) und der geringen Fallzahl schwer

feststellbar ist, so lässt sich jedoch vermuten, dass die Dysfunktionen eine Aspiration begünstigten und die Pneumonien der Patienten Aspirationspneumonien waren.

Die Studiengruppe von Martin (Martin et al., 1994) verfolgte einen anderen Ansatz. Sie untersuchten Patienten mit Aspirationspneumonien mit Videofluoroskopie. Patienten mit einer Aspirationspneumonie (n = 9) wiesen eine signifikant höhere Inzidenz von Dysphagie (6 mit Dysphagie, 2 mit einem hohen Risiko, 1 ohne Dysphagierisiko), als die Kontrollgruppe ohne Aspirationspneumonie (7 Patienten von denen bei der Videofluoroskopie keiner eine Dysphagie zeigte) auf. Des Weiteren wurde ein signifikanter Unterschied in der oralen Transitzeit zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

In der Studie von Holas et al. (Holas, DePippo, Reding, 1994) wird berichtet, dass das Risiko einer Pneumonie bei Patienten mit stiller Aspiration deutlich erhöht ist, im Vergleich zu Patienten mit Aspiration aber erhaltenem Hustenreflex. In einer großen Studie mit 381 Patienten führen Pikus et al. (Pikus et al., 2003) dies weiter aus. Sie beobachteten, dass die Wahrscheinlichkeit eine Aspirationspneumonie zu entwickeln in direktem Zusammenhang mit dem Dysphagiegrad steht. Patienten ohne laryngeale Penetration (unabhängig davon ob sie eine normale oder gestörte Schluckfunktion haben) haben das geringste Risiko eine Aspirationspneumonie zu entwickeln. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit laryngealer Penetration (4-fach), tracheobronchialer Aspiration (10-fach) oder stiller tracheobronchialer Aspiration (13-fach) ein erhöhtes Risiko eine Aspirationspneumonie zu entwickeln. Zusammenfassend lässt sich hieraus ableiten, dass eine Funktionsuntersuchung zum Ausschluss einer Aspiration von großer Bedeutung ist. Zum einen aufgrund der hohen Anzahl von aspirierenden Patienten (40 %), die klinisch eine stille Aspiration zeigen (Logemann, 1983) und zum anderen weil diese Patienten laut Pikus et al. ein 13-fach höheres Risiko haben eine Aspirationspneumonie zu entwickeln als Patienten mit normaler Schluckfunktion (Logemann, 1983).

Der Zusammenhang von oropharyngealer Dysphagie, Aspiration und Pneumonie ist jedoch weitaus komplizierter, da nicht jeder Patient mit nachgewiesener Dysphagie eine Pneumonie entwickelt. Auch wenn in der Literatur die meisten Studien eine deutliche Korrelation beobachteten, haben Horner et al. (Horner, Massey, Riski, Lathrop, Chase, 1988) bei ihren 45 Patienten mit nachgewiesenen Anomalien oder Fehlfunktionen oder Funktionsstörungen im Schluckakt nach ein bis drei Monaten keine Pneumonie feststellen können. Es mag sein, dass der Zeitraum zu kurz gewählt war oder dass Unterschiede zwischen Patienten mit Dysphagien nach RCT und Patienten mit Dysphagien nach einem Schlaganfall bestehen, was in der Studie von Horner et al. nicht differenziert betrachtet wurde. Jedoch finden sich in der Literatur auch weitere Studien mit nur einer geringen Inzidenz wie bei Ekberg und Hilderfors (Ekberg, Hilderfors, 1985). Hier entwickelten von den Patienten mit bewiesener Dysphagie und Aspiration nur 13 % eine Pneumonie.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die dysphagiebedingte Aspiration von Nahrung und Flüssigkeiten nur eine mögliche Ursache für die Entstehung einer Aspirationspneumonie ist. Die Hauptursache einer Pneumonie besteht in der Regel darin, dass orale Bakterien oder Mageninhalt in den unteren Luftweg eintreten, wie bei Erkrankungen des Zahnhalteapparates oder Reflux (Ebright, Rytel, 1980; Terry, Fuller, 1989). Neben der Dysphagie gibt es weitere Prädispositionen, die eine Aspirationspneumonie begünstigen (veränderter neurologischer Status durch Intoxikation, Schlaganfall, Anästhesie, Trauma, Asystolie, fortgeschrittenes Lebensalter) (Martin et al., 1994). Auch wenn die Ursache einer Aspirationspneumonie komplex sein kann, ist jedoch der Zusammenhang von Dysphagie und Aspirationspneumonie in der Literatur deutlich erkennbar.

Aus diesem Grund sollte das Dysphagierisiko im Rahmen einer radioonkologischen Therapie möglichst reduziert werden.

4.3.4 Lebensqualität (allgemein, Dysphagie, Dysphonie, Xerostomie)

Bei der Analyse der Lebensqualität von Patienten nach Therapie eines Kopf-Hals-Tumors müssen verschiedene Parameter berücksichtigt werden. Zum einen variieren die verschiedenen Entitäten der Kopf-Hals-Tumore signifikant in Bezug auf Symptomatik, Therapie, Prognose und Lebensqualität (Bjordal et al., 1999). So haben zum Beispiel Patienten mit laryngealen und hypopharyngealen Tumoren eine 3,3-fach höhere Chance, dass sich die globale Lebensqualität nach einer primären RT verbessert, als Patienten mit oropharyngealen Tumoren (Fang et al., 2005). Zum anderen haben die verschiedenen Therapieformen unterschiedliche Auswirkungen auf die Lebensqualität. In einer großen Studie von Guenzel et al. (Guenzel et al., 2018) konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nur eine chirurgische Therapie erhalten hatten, signifikant weniger Beeinträchtigungen der Lebensqualität (vor allem in Bezug auf Schluckfunktion, Sensibilität, Ernährung und Xerostomie) aufwiesen, als Patienten mit einer chirurgischen und adjuvanten RT/ RCT. Die Studiengruppe von Carmignani (Carmignani et al., 2018) beobachtete bei Patienten, die eine multimodale Therapie (Chirurgie und RT/ RCT) erhalten hatten, eine geringere Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten, die nur eine RT/ RCT erhalten hatten. Ebenfalls zu berücksichtigen ist der Einfluss einer Tracheotomie oder Gastrostomie auf die Lebensqualität. Beides ist assoziiert mit der niedrigsten Einschätzung der Lebensqualität der Patienten (Taylor et al., 2002). Allgemein lässt sich sagen, dass mehr als 43 % der Patienten nach einer konventionellen RCT chronische radiogen bedingte Nebenwirkungen haben (Adelstein et al., 2003; Brizel et al., 1998; Henk, 1997). Dysphonie, Dysphagie, Schmerzen und Depression sind die üblichen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen, ungeachtet der Behandlungsmodalität (Nguyen, Sallah, Karlsson, Antoine, 2002). Akute Nebenwirkungen wie Mukositis und Schmerzen lassen in der Regel kurz nach der Therapie nach.

Spätnebenwirkungen wie Dysphagie und Xerostomie können jedoch einen langfristigen und meist permanenten Einfluss auf die Lebensqualität haben (Nguyen et al., 2002).

In der Literatur wird eine generelle Verbesserung der Lebensqualität im Laufe der Zeit beschrieben. Lediglich die Patienten der Studie von Oates et al. (Oates et al., 2007) gaben auch nach 24 Monaten noch progressive Probleme mit den Zähnen, Trismus, Xerostomie, Schlucken und sozialem Essen an. Die Studie umfasste jedoch nur 14 Patienten mit Nasopharynxkarzinomen. Lazarus et al. (C. L. Lazarus et al., 2014) ermittelten drei Monate nach der Therapie anhand von verschiedenen Skalen zur Lebensqualität die schlechtesten Werte und eine Verbesserung nach sechs Monaten, die das Ausgangsniveau jedoch nicht erreichte. Dieser Trend stimmt auch mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Connor et al., 2006; List et al., 1999). Nach 6 und 12 Monaten trat eine generelle Verbesserung der Lebensqualität ein, aber eine Beeinträchtigung durch Xerostomie und Schluckstörungen blieb bestehen. Die Symptomskalen des EORTC H&N35 für Mundtrockenheit, Sprache, klebrigen Speichel und Sinne (Geschmack und Geruch) zeigten im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikante Verschlechterung nach sechs Monaten. Die Patienten gaben auch anhaltende Schwierigkeiten beim Essen fester Nahrungsmittel an (Connor et al., 2006; List et al., 1999). Das Fehlen von Untersuchungen zur Lebensqualität nach einem längeren Zeitraum ist in der Literatur sowie bei der vorliegenden Studie zu kritisieren, da sich späte Nebenwirkungen meist erst Jahre nach der Behandlung manifestieren und die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Fragebögen im Mittel 22 Monate (6 bis 48 Monate) nach RT ausgefüllt. Trotz der unterschiedlich großen Zeitspannen des Probandenkollektivs waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen der oben genannten Studien.

Im Gegensatz zu den auffälligen Ergebnissen der FEES Untersuchung, gaben die Probanden nur einen mittleren Grad („eher auffällig“) bei dem Anderson-Dysphagia-Inventory Fragebogen zur schluckbezogenen Lebensqualität an. Bis auf Xerostomie, Probleme bei der Mundöffnung und sexuelle Probleme war der Großteil des Patientenkollektivs nur wenigen bis geringfügigen Beschwerden hinsichtlich einer tumorspezifischen Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35) ausgesetzt. So lag auch der Skalenpunktwert für Schluckbeschwerden nur bei 43 %. Im Rahmen der Schluckfunktionsuntersuchung hatten jedoch alle Probanden Probleme bei der Ernährung geäußert, die sie insofern beeinträchtigte, dass eine normale Ernährung nicht möglich war. Ein Proband benötigte zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme eine PEG-Sonde um sein Gewicht stabil halten zu können. Die anhaltende Beeinträchtigung der Ernährung stimmt mit den Ergebnissen von List et al. (List et al., 1999) und Connor et al. (Connor et al., 2006) überein. Goguen et al. (Goguen et al., 2006) beobachteten einen Rückgang der Beeinträchtigungen innerhalb eines Jahres. Nach 3, 6, 9 und 12 Monaten konnten 17 %, 53 %, 70 % und 80 % der Patienten weiche oder normale Kost essen und bei

27 %, 63 %, 80 % und 81 % konnte die PEG- Sonde wieder entfernt werden. Diese positive Entwicklung resultierte vermutlich aus einer frühzeitigen Schlucktherapie und einer pharyngo-ösophagealen Strikturenbehandlung. Goguen et al. hatten bei 14 von 59 Patienten mit Videofluoroskopie Stenosen detektiert, wovon 7 Patienten daraufhin pharyngo-ösophageale Dilatationen (Bougierungen) erhielten. Im Anschluss konnte bei 6 der 7 Patienten die PEG-Sonde entfernt werden, 5 Patienten konnten normale und ein Patient weiche Nahrung zu sich nehmen. Eisbruch et al. (Eisbruch et al., 2002) berichteten sogar von 52 % Patienten mit ösophagealen Stenosen und Nguyen et al. (Nguyen et al., 2004) behandelten 9 % der Patienten mit pharyngealen oder ösophagealen Stenosen mit wiederholten Dilatationen. Außer Goguen et al. fanden weitere Autoren einen positiven Effekt aufgrund von Schlucktherapien bei Patienten mit Schluckfunktionsstörungen (Hutcheson, Bhayani, Beadle, et al., 2013; Kotz et al., 2012; van der Molen et al., 2011). In der zweiarmigen Fall-Kontroll-Studie von Carmignani et al. (Carmignani et al., 2018) führte die eine Gruppe der Patienten zwei Wochen vor der RT und darüber hinaus tägliche prophylaktische Schluckübungen (Stärkung der Zunge, Masako Manöver, Mendelsohn Manöver, Shaker Manöver) aus. Die Ergebnisse des Anderson Dysphagia Inventory und des Dysphagia Handicap Index zeigten drei Monate nach der Therapie signifikant bessere Werte bei der Gruppe, die die Schluckübungen ausgeführt hatte, als bei der Kontrollgruppe. Bereits zehn Jahre zuvor hatten zwei amerikanische Studien gezeigt, dass prätherapeutische Schluckübungen eine funktionelle Verbesserung bei der Videofluoroskopie (Carroll et al., 2008) beziehungsweise eine Verbesserung der Ergebnisse des Anderson Dysphagia Inventory (Kulbersh et al., 2006) ermöglichen können. Diese Vielzahl an Studienergebnissen weist darauf hin, dass eine prophylaktische Schlucktherapie die posttherapeutische Schluckfunktion signifikant verbessern kann und es einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität nimmt.

Die Auswirkungen der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren auf die Kehlkopffunktion und die Artikulatoren in Bezug auf Stimme und Sprache werden wenig in der Literatur diskutiert, obwohl sie wesentliche Bestandteile der täglichen Kommunikation und der persönlichen Identität sind sowie zur allgemeinen Lebensqualität der Patienten beitragen (Fung et al., 2001 a). Zu differenzieren sind hierbei Stimme und Sprache. Die Stimme entsteht als Klang, der von den Schwingungen der Stimmbänder herrührt. Ihre Qualität ist somit abhängig von den myoelastischen Eigenschaften der Stimmlippen und wird nur geringfügig von den Resonanzen und Eigenschaften anderer Teile des Vokaltrakts beeinflusst (Jacobi, van der Molen, Huiskens, van Rossum, Hilgers, 2010). Dahingegen kann die Sprache als Träger von Botschaften, welche auf den willkürlich koordinierten Bewegungen der Artikulatoren basiert, durch Veränderungen der Muskel- oder Gewebeeigenschaften stark beeinträchtigt werden (Jacobi et al., 2010). Angesichts der verschiedenen Tumorregionen von Kopf-Hals-Karzinomen, sind die Auswirkungen des Tumors und seiner Therapie auf die Stimme und Sprache verschieden,

was einen Vergleich von Studien erschwert. Bei Larynxkarzinomen ist zu erwarten, dass der Tumor die Stimmlippenbewegung behindert, was zu einer verschlechterten Stimmqualität führt. Wohingegen bei nicht-laryngealen Tumoren der Tumor die Artikulation und damit die Sprache negativ beeinflussen kann (Jacobi et al., 2010). Aufgrund der behandlungsbedingten Schrumpfung des Tumors sollten sich Stimme und Sprache wieder verbessern und dauerhafte negative Auswirkungen auf therapiebedingte anatomische Veränderungen wie strahleninduzierte Fibrose, Mukositis der laryngealen und pharyngealen Weichgewebe und Stimmlippenatrophie zurückzuführen sein (Kazi et al., 2008). Die Literaturrecherche von Jacobi et al. 2010 ergab anhand von 20 Studien, dass Stimme und Sprache während der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren degenerieren, es innerhalb der ersten ein bis zwei Monaten zu einer Verbesserung kommt und nach einem Jahr in der Regel wieder das Niveau vor der Behandlung erreicht. Nur in einzelnen Fällen traten schwere Dysfunktionen von Stimme und Sprache über einen längeren Zeitraum auf. Die Autoren weisen aber auch darauf hin, dass Stimm- und Sprachmessungen weder vor noch nach der Behandlung normale Werte anzeigten. Ebenfalls zu berücksichtigen ist das häufige Fehlen von prätherapeutischen Untersuchungen in den Studien, was die Verlaufsinterpretation beeinträchtigt.

Die geringe Patientenzahl der vorliegenden Studie ließ auch keine Unterscheidung der Tumorregionen zu und es fehlt ebenfalls an prätherapeutischen Untersuchungen. Wie in der Literaturrecherche von Jacobi beschrieben, gaben die Patienten dieser Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung (im Durchschnitt 22 Monate nach der Therapie) im Fragebogen des Voice-Handicap-Index keine Stimmstörung an. Auch der Skalenwert des EORTC QLQ-H&N35 lag für Sprechprobleme nur bei 20 %. Das subjektive Empfinden der Patienten steht auch hier im Kontrast zu den Ergebnissen der Datenerhebung und der objektiven Stimmbewertung. Die Datenerhebung hatte prätherapeutisch eine Heiserkeit bei 24 % der Patienten sowie in der ersten als auch in der zweiten Jahreshälfte nach erfolgter Therapie eine Heiserkeit bei 47 % der Patienten ergeben. Die objektive Stimmbewertung mit DSI hatte bei allen Patienten ein Dysphonie und im Median eine mittelgradige Dysphonie ergeben. Diese Diskrepanz zwischen akustischen, klinikbasierten Bewertungen und patientenbasierten Angaben zur Lebensqualität wurde auch von anderen Autoren beobachtet (Orlikoff, Kraus, Budnick, Pfister, Zelefsky, 1999).

Auffallend hoch waren die Beschwerden durch Xerostomie (trockener Mund 100 %, klebriger Speichel 63 %), die anhand des EORTC QLQ-H&N35 in der vorliegenden Studie ermittelt wurden. Diese subjektiven Patientenangaben stimmen mit dem Ergebnis der Datenanalyse überein, die zeigte, dass bei 94 % der Patienten (n = 17) Beschwerden durch Xerostomie nach der RT auftraten und es innerhalb eines Jahres zu keiner Verbesserung kam (1. - 6. Monat und 6. - 12. Monat nach RT). Die strahleninduzierte Xerostomie gilt im Allgemeinen als die am häufigsten auftretende Nebenwirkung einer RT im Kopf-Hals-Bereich mit einem erheblichen

Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Langendijk et al., 2008; Nguyen et al., 2002). Als späte Nebenwirkung beträgt die Inzidenz der Xerostomie noch 60 - 90 % (Nutting et al., 2009). Aus diesem Grund entwickelten sich neue Strategien in der RT von Kopf-Hals-Tumoren unter anderem mit dem Ziel Speicheldrüsengewebe vermehrt zu schonen. Dieser Fokus basiert weitestgehend auf den Ergebnissen einer Vielzahl von Studien, die eine klare Beziehung zwischen applizierter Dosis innerhalb der Speicheldrüsen und einem reduzierten Speichelfluss sowie subjektiver Beschwerden durch Xerostomie zeigen (Eisbruch, Ten Haken, Kim, Marsh, Ship, 1999; Jellema, Doornaert, Slotman, Leemans, Langendijk, 2005; Roesink, Moerland, Battermann, Hordijk, Terhaard, 2001). Eine Grenzdosis von 26 Gy wird von Eisbruch et al. (Eisbruch et al., 1999) empfohlen. In ihrer Studie führte eine mediane Dosis beider Parotiden von mehr als 26 Gy zu einem irreversiblen Funktionsverlust. Die Mehrzahl der Patienten, die weniger als 26 Gy (17 – 26 Gy) erhalten hatten, konnte nach einem Jahr wieder die prätherapeutische Speichelproduktion erreichen. Neben der Schonung der Parotis empfehlen Deasy (Deasy et al., 2010) außerdem die Schonung der Submandibulardrüsen. Murdoch-Kinch et al. (Murdoch-Kinch, Kim, Vineberg, Ship, Eisbruch, 2008) zeigten, dass eine Schonung der GII. submandibulares mit einer $D_{\text{mean}} \leq 39$ Gy ebenfalls zu einer Verbesserung der Xerostomieraten führt. Die Schonung kleinerer enoraler Speicheldrüsen kann ebenfalls zu einer Verbesserung der Xerostomieraten beitragen. Hierfür wird die Mundhöhle als Risikoorgan definiert ($D_{\text{mean}} < 40$ Gy) (Little et al., 2012). Eine Verbesserung der Xerostomie durch Optimierung der IMRT-Bestrahlungspläne zeigte unter anderem die Studie von Pow et al. (Pow et al., 2006). Anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie mit 51 Patienten, konnte ein signifikanter Vorteil der IMRT gegenüber der konventionellen RT erreicht werden. Zwar waren zwei Monate nach der RT die Symptome trockener Mund und klebriger Speichel in beiden Gruppen vorhanden, es zeigte sich jedoch eine kontinuierliche Verbesserung der Xerostomie-bezogenen Symptome bei den mit IMRT behandelten Patienten ($p \leq 0,001$), sodass sie 12 Monate nach RT signifikant geringer vorhanden waren als in der Gruppe der konventionellen RT. Des Weiteren korrelierten die Xerostomie-Werte mit den allgemeinen Aspekten der Lebensqualität ($p \leq 0,044$). Ähnliche Ergebnisse erzielte eine multizentrische randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie (PARSPORT), die ebenfalls eine Schonung der Parotis mit IMRT und konventioneller RT verglich. Sie zeigten eine signifikante Reduktion (40 % versus 74 %) von Grad 2 Xerostomie (LENT-SOMA) in der IMRT Gruppe ein Jahr nach erfolgter Therapie (Nutting et al., 2009). Wie bereits in Kapitel 1.3.2 Techniken der RT und Behandlungsplanung erwähnt, existiert eine Vielzahl weiterer Studien, die den Vorteil der IMRT zur Schonung der Speicheldrüsen verdeutlichen und die zeigen konnten, dass damit ein verbesserter Speichelfluss, ein Abklingen der Xerostomie, und eine verbesserte Lebensqualität über 12 bis 24 Monate (Eisbruch et al., 2001; Eisbruch et al., 2003; Lin et al., 2003 b) erreicht werden konnte.

4.3.5 IMRT/ IGRT

Im Allgemeinen besteht ein Konsens darüber, dass durch die IMRT eine geringere Dosisbelastung von Risikoorganen (SWOARs) erreicht werden kann, die eine Reduzierung akuter und später Nebenwirkungen wie Dysphagie und Dysphonie ermöglichen kann (Feng et al., 2007; Mittal et al., 2001). Es gibt Überlegungen, dass hierbei mit einer Dosisescalation, die das Ziel einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle hat, das therapeutische Fenster der RT verbreitert werden könnte. Somit würde bei gleichbleibender Toxizität eine im besten Fall geringe Nebenwirkung auftreten. In einer Phase I Dosis-Eskalationsstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen (Stadium III-IV) Larynx- / Hypopharynxkarzinomen wurde eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle nach zwei Jahren ohne erhöhte Spättoxizität erreicht (Guerrero Urbano et al., 2007). Hinzu kommt die Möglichkeit durch den Einsatz der IGRT das PTV zu minimieren und systematische Positionierungsfehler (Ungenauigkeit der Hautmarkierungen, unterschiedliche Füllungszustände von Hohlorganen etc.) und zufällige Positionierungsfehler (Atembewegung, Veränderung der Anatomie durch Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung etc.) zu vermeiden. Hierbei gibt eine Bildgebung direkt vor einer Bestrahlungsfraction Aufschluss über die Position des Zielvolumens und der OARs, woraufhin die Zielposition korrigiert (Li, Schreibmann, Yang, Xing, 2006; Q. Wu et al., 2006) oder auch der Sicherheitsabstand angepasst werden kann (Yan, Lockman, Brabbins, Tyburski, Martinez, 2000). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten während ihres Behandlungsverlaufs deutliche anatomische Veränderungen aufweisen. Dies betrifft das Tumolvolumen bei Therapieansprechen sowie die Lageänderung des Tumors und der Risikoorgane als Folge von Gewichtsverlust, welche insgesamt zu Änderungen der Dosisverteilung führen können (Barker et al., 2004; Hansen, Bucci, Quivey, Weinberg, Xia, 2006; Robar et al., 2007; Vasquez Osorio et al., 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen ebenfalls zu den verschiedenen Zeitpunkten der MRT-Aufnahmen signifikante Volumenveränderungen der SWOARs während des Behandlungsverlaufs. Im Vergleich zwischen MRT 1 versus MRT 2 konnten signifikante Volumenveränderungen der Strukturen M. constrictor pharyngis superior, M. cricopharyngis und des proximalen Ösophagus beobachtet werden. Zwischen MRT 2 und MRT 3 sowie MRT 1 und MRT 3 traten signifikante Volumenveränderungen des M. constrictor pharyngis superior und medius auf. Barker et al. (Barker et al., 2004) beobachteten, dass diese Veränderungen vor allem während der zweiten Hälfte der Behandlung (nach 3 - 4 Wochen) signifikant auftraten. Die GTVs nahmen im Verlauf mit einer medianen Rate von 0,2 ml (1,8 %) pro Behandlungstag ab. Am letzten Behandlungstag entsprach dies einem medianen Gesamtverlust von 69,5 % der anfänglichen GTVs. Darüber hinaus änderte sich auch das Zentrum der schrumpfenden Tumormassen mit der Zeit, was darauf hindeutet, dass der GTV-Verlust häufig asymmetrisch war. Bei Beendigung der Behandlung betrug die mediane Translation 3,3 mm. Ebenfalls reduzierte sich

das Volumen der Speicheldrüsen (median 0,19 ml/ Tag) mit einer medianen Translation von insgesamt 3,1 mm. Hansen et al. (Hansen et al., 2006) ermittelten zusätzlich dosimetrische Unterschiede zwischen IMRT-Plänen mit und ohne Replanung. Im Vergleich zu den Plänen mit Replanung zeigten sich bei denen ohne Replanung reduzierte Dosen für die Zielvolumina und erhöhte Dosen für die Risikoorgane. Die Dosis der PTVs und CTVs reduzierte sich bei 92 % der Patienten um jeweils 0,8 - 6,3 Gy ($p = 0,02$) und 0,2 - 7,4 Gy ($p = 0,003$). Die maximale Dosis im Myelon nahm bei allen Patienten (0,2 - 15,4 Gy; $p = 0,003$) und bei 85 % der Patienten nahm auch die maximale Dosis im Hirnstamm (0,6 - 8,1 Gy; $p = 0,007$) zu. Die Auswirkungen im Kopf-Hals-Bereich auf die klinischen Ergebnisse können dramatisch sein. Grenzt das Zielvolumen unmittelbar an die Gl. parotis, so kann eine Reduktion des Positionierungsfehlers von 3 - 5 mm auf 1 mm das exponierte Volumen der Parotis reduzieren und somit das Risiko einer Funktionsbeeinträchtigung um 10 bis 15 % senken (Delana et al., 2009). Ward et al. (Ward et al., 2016) zeigten anhand ihrer Studie mit 156 Patienten, die bei Oropharynxkarzinomen eine IGRT erhalten hatten, dass Spätnebenwirkungen nur in geringem Ausmaß auftraten. Die lokoregionäre Tumorkontrolle nach zwei Jahren betrug 93 % und die Überlebensrate 88 %. Während der RT benötigten 38 Patienten (23 %) eine Magensonde. Die kumulative Inzidenz hochgradiger Spätnebenwirkungen innerhalb der ersten zwei Jahre nach RT betrug 2,3 % (Spannweite: 0 - 5,6 %). Nach einem Jahr entwickelten zwei Patienten eine Grad 2 Fibrose, 38 Patienten (23 %) eine Grad 2 Xerostomie und nach 47 Monaten musste ein Patient aufgrund einer Grad 3 Osteoradionekrose behandelt werden. Im Vergleich zu den oben genannten 43 % der Patienten, bei denen nach konventioneller RT Spätnebenwirkungen auftraten (Adelstein et al., 2003; Brizel et al., 1998; Henk, 1997), demonstriert die Studie von Ward et al. einen deutlichen Vorteil der IGRT in Bezug auf die klinischen Ergebnisse.

Derzeit basiert die 3D Bildgebung der IGRT hauptsächlich auf helikalen oder Cone Beam CTs mit kV- oder MV-Photonenstrahlung am Beschleuniger. Diese bildgebenden Verfahren generieren eine höhere Behandlungspräzision, gehen aber auch mit einem zusätzlichen Dosisbeitrag einher. Aufgrund dessen, dass insbesondere zufällige Positionierungsfehler durch anatomische Veränderungen unregelmäßig und während des gesamten Behandlungsverlaufs naturgemäß mehrfach auftreten können, müsste eine tägliche Bildgebung zur unmittelbaren Positionskorrektur erfolgen. Bei der 3D Bildgebung mit CT sollte jedoch der potenzielle Nutzen der IGRT und mögliche Risiken wie das Entstehen von Zweittumoren differenziert gegeneinander abgewogen werden. Das Risiko eines Zweittumors liegt bei ca. 1 % nach konventioneller RT und bei ca. 1,5 % nach IMRT mit 6 MV. Je nach Akquisitionsparametern kann das zusätzliche Sekundärtumorrisiko für die 3D Bildgebung 0,5 bis 1 % betragen (Kan, Leung, Wong, Lam, 2008; Trott, 2017). Insbesondere in klinischen Situationen, in denen von einem erhöhten Zweittumorrisiko durch eine häufige Bildgebung auszugehen ist, sollten Parameter wie Patientenalter, Aggressivität der Grunderkrankung,

OARs in Zielvolumennähe etc. berücksichtigt werden und gegen ein Vorgehen mit geringerer bildgebender Kontrollfrequenz abgewogen werden. Weitere Einschränkungen der IGRT mit 3D CT Technik sind Bewegungsartefakte, Deformationen von Organen und eine geringe Kontrastauflösung bei der Darstellung der Weichgewebe, welche gerade für die Zielvolumendefinition essentiell ist (Combs, Nusslin, Wilkens, 2016). Verschiedene Studien zeigten den Nutzen der anatomischen MRT für eine bessere Zielvolumendefinition im Kopf-Hals-Bereich im Vergleich zur alleinigen CT-Bildgebung (Chung, Ting, Hsu, Lui, Wang, 2004; Daisne et al., 2003; Emami, Sethi, Petruzzelli, 2003; Geets et al., 2005; Webster et al., 2009). Aus diesen Gründen wurde die MRT Bildgebung als Ergänzung zur CT in die Strahlentherapieplanung integriert. Die Übertragung der Zielvolumen- und OAR- Konturen von MRT auf CT über Bildregistrierung resultiert jedoch in zusätzlichen systematischen Unsicherheiten (typischerweise ~ 2 mm) und einem erhöhten Arbeitsaufwand (Dubois, Bice, Prestige, 2001; Roberson et al., 2005).

Die Weiterentwicklung der IGRT auf MRT-Basis (MRgRT) wurde auf zwei Wegen verfolgt. Zum einen als Shuttle-System mit einer beweglichen Behandlungsliege zwischen MRT und dem Linearbeschleuniger und zum anderen als voll integrierte hybride MRT-Behandlungseinheiten. Derzeit sind die ersten hybriden MRT-Linearbeschleuniger (MR-Linac) in Betrieb. Im Linearbeschleuniger befindet sich ein integriertes MRT, welches eine Online-Bildgebung von Tumor- und Normalgewebe in der Behandlungsposition des Patienten während der laufenden Bestrahlung generiert. Der MR-Linac ist in der Lage anhand von adaptiven Online-Planungssystemen (Dosisoptimierungsalgorithmen, adaptive Sequenzierungsalgorithmen, Monte-Carlo-basierte Dosisberechnungen um Auswirkungen des Magnetfelds auf Sekundärelektronen zu berücksichtigen) die ständig neu gelieferten Datensätze der Patientenanatomie zu verarbeiten und den Behandlungsplan innerhalb von Fraktionen an die aktualisierte Anatomie anzupassen (Kontaxis, Bol, Lagendijk, Raaymakers, 2015).

Aufgrund der engen räumlichen Beziehung im Kopf-Hals-Bereich zwischen den Zielvolumen und den benachbarten Risikoorganen werden im Rahmen der Bestrahlungsplanung steile Dosisgradienten angestrebt. Dies setzt eine exakte Lagerung mit real-time Re-Planung voraus, um das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen zu minimieren. Die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik mit IMRT brachten weitere Fortschritte. Für eine optimale Schonung der OARs im Sinne einer Adaptiven Radiotherapie (ART) ist die MR-Bildgebung während der RT unerlässlich. Die MRT-Bildgebung ermöglicht nicht nur eine bessere Abgrenzung von Zielvolumen und OARs (Brahme, 1999), sondern es kann auch anhand der IG-IMRT in Echtzeit eine Positionskontrolle der Weichgewebe und eine Behandlungsüberwachung erfolgen, welche zudem optimierte Dosisbehandlungspläne online

bereitstellt. Dies ermöglicht eine präzisere Zielvolumendefinition, eine weitere Reduktion der normalen Gewebeexposition und eine verbesserte Kompensation von Bewegungsartefakten ohne dass weitere ionisierende Strahlung der kurativen Dosis hinzugefügt werden muss (Combs et al., 2016).

Zukünftige klinische Konzepte könnten eine ART zur OAR-Schonung im Kopf-Hals-Bereich mit MRgRT verfestigen.

4.4 Limitationen der Studie und klinische Aspekte

Limitationen

Eine große Herausforderung dieser Studie bestand darin, retrospektiv Patienten zu finden, die vor, während und nach der RT eine MRT-Bildgebung erhalten hatten. Die Bildgebungen mussten zusätzlich in vollem Umfang alle OAR Strukturen darstellen. Auf Grund der Einschlusskriterien für OAR-Strukturen resultierte eine kleine Patientenzahl (17 Patienten), die eine heterogene Patientengruppe umfasste. Es gab sowohl Unterschiede im Alter der Patienten (19 bis 67 Jahre), als auch bezüglich des Tumorstadiums (UICC-Stadium I bis IVC). Die Behandlungsmodalitäten waren ebenfalls nicht einheitlich. Die Gesamtdosis wies eine Spanne von 64 bis 70 Gy auf. Ein Patient wurde bei einem Lokalrezidiv erneut bestrahlt. Sechs Patienten wurden im Rahmen der multimodalen Therapie neck disseziert (n = 5) bzw. erhielten eine Tumorsektion (n = 1) und wurden dann adjuvant bestrahlt. Simultan erhielten 14 Patienten eine Chemotherapie, drei Patienten benötigten jedoch keine. Aufgrund dieser Heterogenität und der geringen Fallzahl war es nicht möglich, den Einfluss der Patientencharakteristika oder RT vs. RCT auf die OARs zu prüfen. Anhand von generellen Nachkontrollen mittels FEES wäre eine Aussage bezüglich Langzeitfolgeschäden wie späte Dysphagieentwicklung mit der Folge von Aspirationspneumonien für das gesamte Patientenkollektiv möglich gewesen. Die Patientengruppe des zweiten prospektiven Teils zur Untersuchung der Stimm- und Schluckfunktion sowie der Lebensqualität war sehr klein (fünf Probanden) und inhomogen. Ein Proband hatte im Gegensatz zu den anderen eine Neck Dissection erhalten und bei einem Probanden war inzwischen eine zweite RT aufgrund eines Lokalrezidives durchgeführt worden. Auch die Zeitspanne zwischen der RT und der Untersuchung bzw. Erhebung der Lebensqualität variierte stark zwischen 6 und 48 Monaten. Aus diesen Gründen konnte anhand der Ergebnisse des prospektiven Teils nur eine Tendenz, jedoch kein Fazit gezogen werden konnte.

Klinische Aspekte und Ausblick

In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme des M. constrictor pharyngis superior und medius sowie des M. cricopharyngeus als Folge der Strahlentherapie und ein signifikanter Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und Dysphagie. Dies stimmt mit den

Ergebnissen der Literatur überein, die die Gesamtdosis der pharyngealen Konstriktoren (Christianen et al., 2015; Duprez et al., 2013) und insbesondere des M. constrictor pharyngis superior (P. C. Levendag et al., 2007) als den wichtigsten Prädiktor für eine Dysphagie beschreiben. Aus diesem Grund wird zu einer Reduzierung der Dosis innerhalb der oberen pharyngealen Konstriktoren auf eine D_{mean} von 55 Gy geraten (Batth, Caudell, Chen, 2014; Duprez et al., 2013; P. Levendag et al., 2004). Neben den muskulären Veränderungen der vorliegenden Studie ist auch eine Schädigung des N. laryngeus superior nicht auszuschließen, in deren Folge es zur verminderten laryngealen Sensibilität kommt, was wiederum eine Ursache für die Dysphagie und Aspiration sein kann. Mit den modernen Bildgebungsverfahren und Möglichkeiten der Konturierungssysteme können Schluckstrukturen definiert und gezielt im Planungsprozess mit entsprechenden Dosisvorgaben beachtet werden. Die alleinige Konturierung und Schonung des glottischen Larynx zum Erhalt der Stimmqualität (z.B. nach dem RTOG Protokoll für IMRT von oropharyngealen und nasopharyngealen Tumoren) sollte überdacht werden. Zur Vermeidung einer Dysphonie und zum Schutze des N. laryngeus superior sollte in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und der notwendigen Sicherheitssäume der gesamte Larynx bei der Bestrahlungsplanung beachtet werden. Als zulässige Dosisvorgaben werden in der Literatur folgende Empfehlungen gegeben: supraglottischer Larynx - mittlere Dosis ($D_{\text{mean}} \leq 40 - 45$ Gy), transglottischer Larynx - mittlere Dosis ($D_{\text{mean}} < 20$ Gy) (Batth et al., 2014; Graff et al., 2016). Die Anwendung eines systematischen Screenings zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Dysphagierisiko, um frühzeitig präventive Maßnahmen einleiten zu können, ist ratsam. Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren, zeigte ein Großteil der Patienten dieser Studie (41 %) prätherapeutisch Beeinträchtigungen der Schluckfunktion. Es ist bekannt, dass Patienten mit bereits prätherapeutischer Dysphagie ein erhöhtes Risiko für eine posttherapeutische Dysphagie aufweisen (Eisbruch et al., 2002; Graner et al., 2003; Kotz et al., 2012; Logemann et al., 2006). So bietet das validierte Dysphagie-Risiko-Bewertungsmodell („total dysphagia risk score“ TDRS) nach Langendijk et al. (Langendijk et al., 2009) die Option, Patienten mit erhöhten Risikofaktoren prätherapeutisch zu detektieren (Koiwai et al., 2010). Diese Patienten wurden mit präventiven Maßnahmen wie Schluckübungen vor und während der RT behandelt und profitierten davon (Carnaby-Mann, Crary, Schmalfluss, Amdur, 2012; van der Molen et al., 2011). Die prophylaktische Anlage einer PEG- Sonde vor Therapiebeginn zur Vermeidung von Aspiration und Gewichtsverlust ist jedoch nicht immer ratsam, da nicht nur die Lebensqualität der Patienten deutlich eingeschränkt wird, sondern auch das Risiko besteht, dass die Patienten das Schlucken „verlernen“ und die Nahrungsaufnahme dauerhaft über die Sonde erfolgt.

Im Rahmen der Nachsorge wäre es sinnvoll die Lebensqualität, Schluck- und Sprechfunktion der Patienten anhand eines Fragebogens zu ermitteln. Des Weiteren ist die FEES-

Untersuchung zum Ausschluss von Dysfunktionen in der Nachsorge besonders wichtig, da häufig die Korrelation zwischen den von den Patienten subjektiv wahrgenommenen Defiziten und den objektiv messbaren Defiziten gering ist. Dies bedeutet, dass den Patienten die Schluckfunktionsstörungen häufig nicht bewusst sind. Vor allem ermöglicht eine FEES die Diagnose einer stillen Aspiration, die sonst meist lange unbemerkt bleibt. 40 % der Patienten die aspirieren, zeigen klinisch eine stille Aspiration (Logemann, 1983). Laut Pikus et al. (Pikus et al., 2003) besteht gerade bei diesen Patienten ein 13 -fach höheres Risiko eine Aspirationspneumonie zu entwickeln als bei Patienten mit normaler Schluckfunktion. Aus diesem Grund ist es absolut empfehlenswert eine Schluckfunktionsuntersuchung vor und nach der RT zur Einschätzung des Einflusses von Tumor und Therapie auf die Schluckfunktion durchzuführen. Es ermöglicht Patienten zu identifizieren, bei denen Schlucktherapien und Ernährungsmodifikationen sinnvoll sind (siehe hierzu auch Kapitel 1.3.3.5 Rehabilitation). Außerdem kann man pharyngo-ösophageale Strikturen erkennen und diese gegebenenfalls bougieren oder dilatieren.

Mit Hilfe der beschriebenen Maßnahmen kann nicht nur das Risiko von Folgeerkrankungen wie Dysphagie bis hin zu Aspirationspneumonie reduziert werden, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten erreicht werden, welche gerade wegen der signifikant verbesserten Überlebensrate bei Kopf-Hals-Tumoren (siehe Kapitel 1.3.1) immer mehr an Relevanz zunimmt.

Zukunftsweisend ist die Kombination von Linearbeschleuniger und MRT (MRgRT), um über die Bildführung eine gezielte Reduktion der OAR-Dosen der Schluckstraße zu erreichen und eine zusätzliche Strahlenbelastung durch CTs zu vermeiden. Die Effektivität in der Reduktion der Spätfolgen zum Beispiel der posttherapeutischen Dysphagie muss aber noch gezeigt werden. Künftige klinische Konzepte könnten die Behandlungsstrategie der MRgRT noch weiter verfestigen. Ihr Potenzial wird derzeit auch in Bereichen wie funktionelle MRT-Techniken und Methoden zur schnelleren Konturierung (automatische Segmentierung oder deformierbarer Bildregistrierung mit zuvor segmentierten Bildsätzen) weiter ausgearbeitet.

5 Zusammenfassung

In Deutschland erkranken jährlich circa 13.000 Menschen an Karzinomen der Mundhöhle und des Rachen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017). Aufgrund der verbesserten Überlebensraten und der steigenden Inzidenz von HPV assoziierten Oropharynxkarzinomen mit guter Langzeitprognose muss eine weitere Reduktion chronischer radiogen bedingter Nebenwirkungen ein wesentliches Ziel der Therapie sein. Schluckstörungen sind für Kopf-Hals-Tumorpatienten besonders beeinträchtigend. Gesundheitliche Folgen von mangelhafter Ernährung bis Aspirationspneumonie sowie Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Einschränkungen im sozialen Bereich können aus ihnen resultieren. Aus diesen Gründen richtet sich das Augenmerk der Strahlentherapieplanung auf die Optimierung der Dosisverteilung im Planungsvolumen. Das Ziel besteht darin bei maximaler Dosisauslastung im Bereich des Tumors eine minimale Belastung von Risikoorganen durch die Berechnung möglichst steiler Dosisgradienten zu erreichen. Hierbei ist die IMRT in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ein Standardverfahren. Mit Einführung der sog. Image Guidance (IGRT; Bildführung) an den Linearbeschleunigern mit CT-Verfahren (kV-coneBeam-CT, MV-CT an Tomotherapieanlagen) ist eine höhere Genauigkeit der Positionierung im Vergleich zu den früheren Bildgebungsverfahren (Röntgen; 2D-Darstellung) möglich. Sicherheitssäume, die für den Ausgleich von Positionierungsfehlern (wie zum Beispiel die Veränderung der Patientenanatomie während der Therapie durch Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung etc.) notwendig waren, können somit reduziert werden. Moderne Adaptationsverfahren ermöglichen zudem, dass auf Änderungen der Morphologie schnell reagiert werden kann. Die genaue Definition und Konturierung der einzelnen Strukturen des Zielvolumens und der abgebildeten Strukturen im Planungs-CT ist aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehung von Tumor und Normalgewebe im Kopf-Hals-Bereich sowie der steilen Dosisgradienten von großer Relevanz und Voraussetzung um die Optionen der IGRT Technik auszuschöpfen. Die zusätzliche MRT- Bildgebung kann im Vergleich zur alleinigen CT- Bildgebung eine präzisere Zielvolumendefinitionen ermöglichen und somit das Risiko akuter und chronischer Nebenwirkungen weiter reduzieren.

Das Ziel dieser Arbeit war zum einen die akuten radiogen induzierten Veränderungen der SWAORs zu untersuchen und zum anderen die Zusammenhänge von chronischen Nebenwirkungen wie Dysphagie und Dysphonie mit der applizierten Dosis im SWOAR zu analysieren. Anhand des Ausmaßes der Nebenwirkungen sollte zudem die Relevanz zusätzlicher MRT- Bildgebung während der RT aufgezeigt werden.

Es wurden 17 Kopf-Hals-Tumorpatienten, die zwischen 2012 und 2015 eine kurative RT mit MRT-Bildgebung (vor, während und nach der RT) erhalten hatten, analysiert. Alle Patienten waren mit IMRT-Techniken (step and shot und sliding window IMRT, VMAT oder helikale TomoTherapie) bestrahlt worden. Der Median der Einzeldosis betrug 2 Gy (1,7 - 2,2 Gy) bei einer medianen Gesamtdosis von 70 Gy (64 - 70,4 Gy). 82% der Patienten wurden simultan mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt. 35 % der Patienten wurden adjuvant im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes nach Tumorresektion oder Neck dissection therapiert. Schmerzen traten nur kurzzeitig auf bzw. konnten schnell reduziert werden (von 53 % prätherapeutisch auf 18 % und 12 %). Die Gewichtsabnahme der Patienten (von 41 % auf 88 % und 35 %) zeigte den Verlauf einer akuten Nebenwirkung. Im Gegensatz dazu traten die Symptome Dysphagie (41 %, 88 %, 82 %), Xerostomie (0 %, 94 %, 94 %), Heiserkeit (24 %, 47 %, 47%) und Bewegungseinschränkung (0%, 29 %, 29 %) verstärkt nach der RT auf und blieben im Zeitraum 1. bis 12. Monat nach RT konstant bestehen.

Im Vergleich zum CT sind morphologische Unterschiede im MRT besser erkennbar. Aus diesem Grund wurde die Konturierung der SWOARs anhand von MRT- Bildgebungen durchgeführt. Die Konturierung erfolgte modifiziert nach den Richtlinien von Christianen et al. (Christianen et al., 2011). Vier der acht SWOARs wiesen signifikante Volumenveränderungen auf. Hiervon waren drei in Form einer Volumenzunahme (M. constrictor pharyngis superior und medius, M. cricopharyngeus) und eine Volumenabnahme (proximaler Ösophagus) zu verzeichnen. Anhand der linearen Regressionsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Volumenveränderungen der einzelnen SWOARs und der zugehörigen applizierten Strahlendosis. Mit dem Verfahren der binären logistischen Regression wurde der Zusammenhang von Dysphagie bzw. Dysphonie und applizierter Dosis analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei einem Anstieg der Dosis um 1 Gy die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten sechs Monate nach der RT eine Dysphagie zu entwickeln, statistisch signifikant ($p = 0,007$) um den Faktor 7,5 erhöht ist. Für den Zeitraum vom 6. bis 12. Monat nach RT ist sie um das 4,7 -fache erhöht. Für die Dysphonie ergab sich kein Zusammenhang. Die chronischen radiogen bedingten Nebenwirkungen wurden mit Schluck- und Stimmtestanalysen untersucht. Die subjektiv empfundene Lebensqualität wurde anhand von Fragebögen ermittelt. Von den 13 lebenden Patienten der Studie erklärten sich fünf zu diesen Untersuchungen bereit. Dabei ergab die Funktionsuntersuchung mit FEES bei vier eine reduzierte laryngeale Sensibilität und bei allen fünf Probanden eine Störung der Schluckfunktion (Grad 3 bis 6 nach der FOIS Graduierung). Zwei Probanden aspirierten, bei drei wurde eine Penetration beobachtet. Alle Probanden gaben Ernährungseinschränkungen an. Drei Probanden wiesen ein konstantes Gewicht auf (ein Proband mit PEG- Sonde), ein Proband litt unter Gewichtsverlust und ein Proband konnte eine Gewichtszunahme verzeichnen. Alle Probanden gaben Symptome von Dysphagie und Xerostomie an, vier

beschrieben Bewegungseinschränkungen im Kopf-Hals-Bereich. Seit der RT wurde jeweils eine Depression, eine chronische Bronchitis und eine Pneumonie diagnostiziert. Bei allen Probanden fand sich eine Dysphonie. Zwei Probanden wurden bereits nach der RT logopädisch behandelt. Nach der Untersuchung im Rahmen der Studie wurde vier Probanden eine logopädische Behandlung und einem Probanden eine Videofluoroskopie-Untersuchung angedeutet. Im Durchschnitt ergab sich für den ADI-D Fragebogen zur schluckbezogenen Lebensqualität bei Mundhöhlenkarzinomen ein Summenwert von 59,2, dies wird als „eher auffällig“ gewertet. Der VHI Fragebogen ergab im Durchschnitt (5,4 Summenwert) keine Stimmstörung. In den Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 zeigten sich in den meisten Kategorien niedrige Skalenpunktwerte. Bis auf Probleme durch Xerostomie (100 %), bei der Mundöffnung (60 %), sexuelle Probleme (60 %) und Dysphagie (43 %) war die Norm des Patientenkollektivs laut ihren Angaben nur wenigen bis geringfügige Beschwerden hinsichtlich einer tumorspezifischen Symptomatik ausgesetzt.

Zusammenfassend kann folgendes Fazit gezogen werden: Die vorliegende Studie stimmt mit den Ergebnissen der Literatur überein, dass die oberen pharyngealen Konstriktoren strahleninduzierten Beeinträchtigungen unterliegen und dass Nebenwirkungen wie Dysphagie in Abhängigkeit von der applizierten Dosis auftreten. Auch wenn die subjektive Einschätzung von Nebenwirkungen nach der RT gemäßigt ausfiel, zeigten die klinischen Untersuchungen erhebliche Störungen der Schluck- und Stimmfunktion. Anhand der Datenanalyse konnte hierbei auch innerhalb eines Jahres keine Verbesserung beobachtet werden. Generell empfiehlt sich eine Schonung der SWAORs, insbesondere der oberen pharyngealen Konstriktoren im Bestrahlungsplan. Die reduzierte laryngeale Sensibilität der Probanden kann ein Hinweis auf eine Schädigung des N. laryngeus superior sein und eine weitere mögliche Ursache für die Dysphagie und Aspiration der Probanden darstellen. Vor diesem Hintergrund sollte eine Schonung des gesamten Larynx bei der Bestrahlungsplanung in Erwägung gezogen werden, um neben dem Stimmerhalt auch eine Schonung des N. laryngeus superior zu ermöglichen.

Aufgrund der Schwere der radiogenen Nebenwirkungen in dieser Studie, insbesondere der Dysphagie, wird die Relevanz von zusätzlichen MRT- Bildgebungen während der RT deutlich. Zudem ist nach der RT eine Kontrolle in Form von einer FEES- Untersuchung ratsam, um Patienten mit Schluckstörungen zu identifizieren, Ernährungsmodifikationen und Schlucktherapien zu ermöglichen und Aspirationspneumonien vorzubeugen.

6 Literaturverzeichnis

- Adelstein, D. J., Li, Y., Adams, G. L., Wagner, H., Jr., Kish, J. A., Ensley, J. F., Schuller, D. E., Forastiere, A. A. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(2003), 92-98
- Amdur, R. J., Li, J. G., Liu, C., Hinerman, R. W., Mendenhall, W. M. Unnecessary laryngeal irradiation in the IMRT era. *Head and Neck*, 26(2004), 257-263; discussion 263-254
- Angermeyer, M. C., Kilian, R., Matschinger, H. "WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF. Handbuch für die deutschsprachigen Versionen der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität", Göttingen, 2000, 1. Auflage
- Argiris, A., Karamouzis, M. V., Raben, D., Ferris, R. L. Head and neck cancer. *Lancet*, 371(2008), 1695-1709
- Aviv, J. E., Martin, J. H., Sacco, R. L., Zagar, D., Diamond, B., Keen, M. S., Blitzer, A. Supraglottic and pharyngeal sensory abnormalities in stroke patients with dysphagia. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 105(1996), 92-97
- Barker, J. L., Jr., Garden, A. S., Ang, K. K., O'Daniel, J. C., Wang, H., Court, L. E., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Chao, K. S., Tucker, S. L., Mohan, R., Dong, L. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(2004), 960-970
- Bartolome, G., Schröter-Morasch, H. "Schluckstörungen: Interdisziplinäre Diagnostik und Rehabilitation", Elsevier GM, Urban & Fischer, Munch, 2018, 6. Auflage, S. 185
- Batth, S. S., Caudell, J. J., Chen, A. M. Practical considerations in reducing swallowing dysfunction following concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Head and Neck*, 36(2014), 291-298
- Bauer, F., Seiss, M., Gräbel, E., Stelzle, F., Klotz, M., Rosanowski, F. Schluckbezogene Lebensqualität bei Mundhöhlenkarzinomen. *HNO*, 58(2010), 692-697
- Bentzen, S. M., Overgaard, J. Patient-to-Patient Variability in the Expression of Radiation-Induced Normal Tissue Injury. *Seminars in Radiation Oncology*, 4(1994), 68-80
- Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Kurth, B., Wolf, U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI Berlin: Robert Koch-Institut, 2010
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., Ahlner-Elmqvist, M., Maher, E. J., Meyza, J. W., Bredart, A., Soderholm, A. L., Arraras, J. J., Feine, J. S., Abendstein, H., Morton, R. P., Pignon, T., Huguenin, P., Bottomly, A., Kaasa, S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European Journal of Cancer*, 36(2000), 1796-1807.
- Bjordal, K., Hammerlid, E., Ahlner-Elmqvist, M., de Graeff, A., Boysen, M., Evensen, J. F., Biorklund, A., de Leeuw, J. R., Fayers, P. M., Jannert, M., Westin, T., Kaasa, S. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 17(1999), 1008-1019
- Brahme, A. Biologically based treatment planning. *Acta Oncologica*, 38 (1999), 61-68.
- Brizel, D. M., Albers, M. E., Fisher, S. R., Scher, R. L., Richtsmeier, W. J., Hars, V., George, S. L., Huang, A. T., Prosnitz, L. R. Hyperfractionated Irradiation with or without Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 338(1998), 1798-1804
- Cameron, J. L., Mitchell, W. H., Zuidema, G. D. Aspiration pneumonia. Clinical outcome following documented aspiration. *Archives of Surgery*, 106(1973), 49-52.
- Carmignani, I., Locatello, L. G., Desideri, I., Bonomo, P., Olmetto, E., Livi, L., Le Saec, O., Coscarelli, S., Mannelli, G. Analysis of dysphagia in advanced-stage head-and-neck

- cancer patients: impact on quality of life and development of a preventive swallowing treatment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(2018), 2159-2167
- Carnaby-Mann, G., Crary, M. A., Schmalfuss, I., Amdur, R. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(2012), 210-219
- Carneiro, B., Brockstein, B., Stenson, K., Song, S. Overview of treatment for head and neck squamous cell cancer. UpToDate 2011, Available from: www.uptodateonline.com.
- Carroll, W. R., Locher, J. L., Canon, C. L., Bohannon, I. A., McColloch, N. L., Magnuson, J. S. Pretreatment swallowing exercises improve swallow function after chemoradiation. *Laryngoscope*, 118(2008), 39-43
- Chao, K. S., Deasy, J. O., Markman, J., Haynie, J., Perez, C. A., Purdy, J. A., Low, D. A. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 49(2001), 907-916.
- Chao, K. S., Low, D. A., Perez, C. A., Purdy, J. A. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *International Journal of Cancer*, 90(2000), 92-103.
- Christianen, M. E., Langendijk, J. A., Westerlaan, H. E., van de Water, T. A., Bijl, H. P. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, 101(2011), 394-402
- Christianen, M. E., Schilstra, C., Beetz, I., Muijs, C. T., Chouvalova, O., Burlage, F. R., Doornaert, P., Koken, P. W., Leemans, C. R., Rinkel, R. N., de Bruijn, M. J., de Bock, G. H., Roodenburg, J. L., van der Laan, B. F., Slotman, B. J., Verdonck-de Leeuw, I. M., Bijl, H. P., Langendijk, J. A. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiotherapy and Oncology*, 105(2012), 107-114
- Christianen, M. E., Verdonck-de Leeuw, I. M., Doornaert, P., Chouvalova, O., Steenbakkers, R. J., Koken, P. W., Leemans, C. R., Oosting, S. F., Roodenburg, J. L., van der Laan, B. F., Slotman, B. J., Bijl, H. P., Langendijk, J. A. Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemoradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 117(2015), 139-144
- Chung, N. N., Ting, L. L., Hsu, W. C., Lui, L. T., Wang, P. M. Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: primary tumor target delineation for radiotherapy. *Head and Neck*, 26(2004), 241-246
- Combs, S. E., Nusslin, F., Wilkens, J. J. Individualized radiotherapy by combining high-end irradiation and magnetic resonance imaging. *Strahlentherapie und Onkologie*, 192(2016), 209-215
- Connor, N. P., Cohen, S. B., Kammer, R. E., Sullivan, P. A., Brewer, K. A., Hong, T. S., Chappell, R. J., Harari, P. M. Impact of conventional radiotherapy on health-related quality of life and critical functions of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(2006), 1051-1062
- Crary, M. A., Mann, G. D., Groher, M. E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(2005), 1516-1520
- Daisne, J. F., Sibomana, M., Bol, A., Cosnard, G., Lonneux, M., Gregoire, V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiotherapy and Oncology*, 69(2003), 237-245
- Daly, M. E., Lieskovsky, Y., Pawlicki, T., Yau, J., Pinto, H., Kaplan, M., Fee, W. E., Koong, A., Goffinet, D. R., Xing, L., Le, Q. T. Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, 29(2007), 211-220
- Deasy, J. O., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, K. S., Nam, J., Eisbruch, A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(2010), 58-63

- Dejonckere, P. H., Bradley, P., Clemente, P., Cornut, G., Crevier-Buchman, L., Friedrich, G., Van De Heyning, P., Remacle, M., Woisard, V. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258(2001), 77-82
- Delana, A., Menegotti, L., Bolner, A., Tomio, L., Valentini, A., Lohr, F., Vanoni, V. Impact of residual setup error on parotid gland dose in intensity-modulated radiation therapy with or without planning organ-at-risk margin. *Strahlentherapie und Onkologie*, 185(2009), 453-459
- Denaro, N., Merlano, M. C., Russi, E. G. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pretreatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy, Recommendations. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 6(2013), 117-126
- DeVita, V. T., *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (Hrsg.) LWW, 2011, 9. Auflage, S. 732, 772, 779, 781-787
- Dörr, W., Riesenbeck, D. "Mundhöhle" In: *Nebenwirkungen in der Radioonkologie - klinisches Kompendium*. Dörr, W., Zimmermann, J., Seegenschmiedt, M., (Hrsg), Urban und Vogel, München, 2000, 130-142
- Dörr, W., Trott, K. "Strahlenbiologie der Normalgewebe". In: *Nebenwirkungen in der Radioonkologie - klinisches Kompendium*. Dörr, W., Zimmermann, J., Seegenschmiedt, M., (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2000, 9-24
- Dubois, D. F., Bice, W. S., Jr., Prestige, B. R. CT and MRI derived source localization error in a custom prostate phantom using automated image coregistration. *Medical Physics*, 28(2001), 2280-2284
- Duprez, F., Madani, I., De Potter, B., Boterberg, T., De Neve, W. Systematic review of dose-volume correlates for structures related to late swallowing disturbances after radiotherapy for head and neck cancer. *Dysphagia*, 28(2013), 337-349
- Ebright, J. R., Rytel, M. W., Bacterial pneumonia in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 28(1980), 220-223
- Eisbruch, A., Kim, H. M., Feng, F. Y., Lyden, T. H., Haxer, M. J., Feng, M., Worden, F. P., Bradford, C. R., Prince, M. E., Moyer, J. S., Wolf, G. T., Chepeha, D. B., Ten Haken, R. K. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(2011), 93-99
- Eisbruch, A., Kim, H. M., Terrell, J. E., Marsh, L. H., Dawson, L. A., Ship, J. A. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50(2001), 695-704
- Eisbruch, A., Lyden, T., Bradford, C. R., Dawson, L. A., Haxer, M. J., Miller, A. E., Teknos, T. N., Chepeha, D. B., Hogikyan, N. D., Terrell, J. E., Wolf, G. T. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 53(2002), 23-28
- Eisbruch, A., Schwartz, M., Rasch, C., Vineberg, K., Damen, E., Van As, C. J., Marsh, R., Pameijer, F. A., Balm, A. J. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 60(2004), 1425-1439
- Eisbruch, A., Ship, J. A., Dawson, L. A., Kim, H. M., Bradford, C. R., Terrell, J. E., Chepeha, D. B., Teknos, T. N., Hogikyan, N. D., Anzai, Y., Marsh, L. H., Ten Haken, R. K., Wolf, G. T. Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World Journal of Surgery*, 27(2003), 832-837
- Eisbruch, A., Ten Haken, R. K., Kim, H. M., Marsh, L. H., Ship, J. A. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated

- irradiation of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 45(1999), 577-587
- Ekberg, O., Hilderfors, H. Defective closure of the laryngeal vestibule: frequency of pulmonary complications. *AJR: American Journal of Roentgenology*, 145(1985), 1159-1164
- Emami, B., Sethi, A., Petruzzelli, G. J. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 57(2003), 481-488
- Erkal, H. S., Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Villaret, D. B., Stringer, S. P. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *Journal of Clinical Oncology*, 19(2001), 1358-1362
- Fang, F. M., Tsai, W. L., Chien, C. Y., Chiu, H. C., Wang, C. J., Chen, H. C., Hsiung, C. Y. Changing quality of life in patients with advanced head and neck cancer after primary radiotherapy or chemoradiation. *Oncology*, 68(2005), 405-413
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A. "The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual" Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001, 3. Auflage
- Feng, F. Y., Kim, H. M., Lyden, T. H., Haxer, M. J., Feng, M., Worden, F. P., Chepeha, D. B., Eisbruch, A. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(2007), 1289-1298
- Feng, F. Y., Kim, H. M., Lyden, T. H., Haxer, M. J., Worden, F. P., Feng, M., Moyer, J. S., Prince, M. E., Carey, T. E., Wolf, G. T., Bradford, C. R., Chepeha, D. B., Eisbruch, A. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2010), 2732-2738
- Fisher, J., Scott, C., Scarantino, C. W., Leveque, F. G., White, R. L., Rotman, M., Hodson, D. I., Meredith, R. F., Foote, R., Bachman, D. G., Lee, N. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(2003), 832-836
- Followill, D., Geis, P., Boyer, A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 38(1997), 667-672
- Fung, K., Yoo, J., Leeper, H. A., Bogue, B., Hawkins, S., Hammond, J. A., Gilchrist, J. A., Venkatesan, V. M. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. *Journal of Otolaryngology*, 30(2001 a), 133-139
- Fung, K., Yoo, J., Leeper, H. A., Hawkins, S., Heeneman, H., Doyle, P. C., Venkatesan, V. M. Vocal function following radiation for non-laryngeal versus laryngeal tumors of the head and neck. *Laryngoscope*, 111(2001 b), 1920-1924
- Gaziano, J. E. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control*, 9(2002), 400-409
- Geets, X., Daisne, J. F., Arcangeli, S., Coche, E., De Poel, M., Duprez, T., Nardella, G., Gregoire, V. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. *Radiotherapy and Oncology*, 77(2005), 25-31
- Gillespie, M. B., Brodsky, M. B., Day, T. A., Lee, F. S., Martin-Harris, B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope*, 114(2004), 1362-1367
- Glanzmann, C., Gratz, K. W. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiotherapy and Oncology*, 36(1995), 94-100
- Goguen, L. A., Posner, M. R., Norris, C. M., Tishler, R. B., Wirth, L. J., Annino, D. J., Gagne, A., Sullivan, C. A., Sammartino, D. E., Haddad, R. I. Dysphagia after sequential chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 134(2006), 916-922

- Graff, P., Woisard, V., Racadot, S., Thariat, J., Pointreau, Y. Head and neck intensity-modulated radiation therapy: Normal tissues dose constraints. Pharyngeal constrictor muscles and larynx. *Cancer Radiotherapie*, 20(2006), 452-458
- Graner, D. E., Foote, R. L., Kasperbauer, J. L., Stoeckel, R. E., Okuno, S. H., Olsen, K. D., Sabri, A. N., Maragos, N. E., Cha, S. S., Sargent, D. J., Strome, S. E. Swallow function in patients before and after intra-arterial chemoradiation. *Laryngoscope*, 113(2003), 573-579
- Guenzel, T., Walliczek-Dworschak, U., Teymoortash, A., Singer, S., Eichler, M., Wilhelm, T., Schimmer, M., Franzen, A. Health-related quality of life in oropharyngeal cancer survivors - a population-based study. *Otolaryngologia Polska*, 72(2018), 30-35
- Guerrero Urbano, T., Clark, C. H., Hansen, V. N., Adams, E. J., A'Hern, R., Miles, E. A., McNair, H., Bidmead, M., Warrington, A. P., Dearnaley, D. P., Harrington, K. J., Nutting, C. M. A phase I study of dose-escalated chemoradiation with accelerated intensity modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 85(2007), 36-41
- Hahn, T. R., Kruskemper, G. Auswirkung der Strahlentherapie auf die Lebensqualität. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 11(2007), 99-106
- Hansen, E. K., Bucci, M. K., Quivey, J. M., Weinberg, V., Xia, P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(2006), 355-362
- Henk, J. M. Controlled trials of synchronous chemotherapy with radiotherapy in head and neck cancer: overview of radiation morbidity. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 9(1997), 308-312
- Hey, C., Pluschinski, P., Zaretsky, Y., Almahameed, A., Hirth, D., Vaerst, B., Wagenblast, J., Stover, T. Penetration-Aspiration Scale according to Rosenbek. Validation of the German version for endoscopic dysphagia diagnostics. *HNO*, 62(2014), 276-281
- Hey, J., Seidel, J., Schweyen, R., Paelecke-Habermann, Y., Vordermark, D., Gernhardt, C., Kuhnt, T. The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues. *Clinical Oral Investigations*, 17(2013), 1619-1625
- Hinchey, J. A., Shephard, T., Furie, K., Smith, D., Wang, D., Tonn, S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*, 36(2005), 1972-1976
- Holas, M. A., DePippo, K. L., Reding, M. J. Aspiration and relative risk of medical complications following stroke. *Archives of Neurology*, 51(1994), 1051-1053
- Horner, J., Massey, E. W., Riski, J. E., Lathrop, D. L., Chase, K. N. Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology*, 38(1988), 1359-1362
- Hughes, P. J., Scott, P. M., Kew, J., Cheung, D. M., Leung, S. F., Ahuja, A. T., van Hasselt, C. A. Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer. *Head and Neck*, 22(2000), 393-397
- Hutcheson, K. A., Bhayani, M. K., Beadle, B. M., Eat and exercise during radiotherapy or chemoradiotherapy for pharyngeal cancers: Use it or lose it. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 139(2013), 1127-1134
- ICRU. ICRU report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. . J icru. 1993
- ICRU. geometric terms, and dose and dose-volume definitions. *J icru*, 7(2007), 83-94
- International Agency For Research On Cancer, & WHO. (GLOBOCAN software program).2016. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
- Jacobi, I., van der Molen, L., Huiskens, H., van Rossum, M. A., Hilgers, F. J. Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck cancer: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(2010), 1495-1505
- Jacobson, B. H., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A., Jacobson, G., Benninger, M. S., Newman, C. W. The Voice Handicap Index (VHI)Development and Validation. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6(1997), 66-70
- Jellema, A. P., Doornaert, P., Slotman, B. J., Leemans, C. R., Langendijk, J. A. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiotherapy and Oncology*, 77(2005), 164-171

- Jensen, K. Measuring side effects after radiotherapy for pharynx cancer. *Acta Oncologica*, 46(2007), 1051-1063
- Kan, M. W., Leung, L. H., Wong, W., Lam, N. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2008), 272-279
- Kazi, R., Venkitaraman, R., Johnson, C., Prasad, V., Clarke, P., Rhys-Evans, P., Nutting, C. M., Harrington, K. J. Electroglossographic comparison of voice outcomes in patients with advanced laryngopharyngeal cancer treated by chemoradiotherapy or total laryngectomy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2008), 344-352
- King, S. N., Dunlap, N. E., Tennant, P. A., Pitts, T. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia*, 31(2016), 339-351
- Klinikum rechts der Isar Technische Universität München. (2018). Ein im Linearbeschleuniger integriertes CT: Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, https://www.radonc.med.tum.de/sites/www.radonc.med.tum.de.devweb.mwn.de/files/images/IMRT_1_360x239.jpg.
- Koiwai, K., Shikama, N., Sasaki, S., Shinoda, A., Kadoya, M. Validation of the Total Dysphagia Risk Score (TDRS) as a predictive measure for acute swallowing dysfunction induced by chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Radiotherapy and Oncology*, 97(2010), 132-135
- Kontaxis, C., Bol, G. H., Lagendijk, J. J., Raaymakers, B. W. Towards adaptive IMRT sequencing for the MR-linac. *Physics in Medicine and Biology*, 60(2015), 2493-2509
- Kotz, T., Federman, A. D., Kao, J., Milman, L., Packer, S., Lopez-Prieto, C., Forsythe, K., Genden, E. M. Prophylactic swallowing exercises in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation: a randomized trial. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 138(2012), 376-382
- Kulbersh, B. D., Rosenthal, E. L., McGrew, B. M., Duncan, R. D., McColloch, N. L., Carroll, W. R., Magnuson, J. S. Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. *Laryngoscope*, 116(2016), 883-886
- Lakshminarayan, K., Tsai, A. W., Tong, X., Vazquez, G., Peacock, J. M., George, M. G., Luepker, R. V., Anderson, D. C. Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia. *Stroke*, 41(2010), 2849-2854
- Langendijk, J. A., Doornaert, P., Rietveld, D. H., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Slotman, B. J. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 90(2009), 189-195
- Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Aaronson, N. K., Slotman, B. J. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 26(2008), 3770-3776
- Langmore, S. E., Terpenning, M. S., Schork, A., Chen, Y., Murray, J. T., Lopatin, D., Loesche, W. J. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia*, 13(1998), 69-81
- Lazarus, C., Logemann, J. A., Gibbons, P. Effects of maneuvers on swallowing function in a dysphagic oral cancer patient. *Head and Neck*, 15(1993), 419-424
- Lazarus, C. L., Husaini, H., Hu, K., Culliney, B., Li, Z., Urken, M., Jacobson, A., Persky, M., Tran, T., Concert, C., Palacios, D., Metcalfe-Klaw, R., Kumar, M., Bennett, B., Harrison, L. Functional outcomes and quality of life after chemoradiotherapy: baseline and 3 and 6 months post-treatment. *Dysphagia*, 29(2014), 365-375
- Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews: Cancer*, 11(2011), 9-22
- Levendag, P., Nijdam, W., Noever, I., Schmitz, P., van de Pol, M., Sipkema, D., Braat, C., de Boer, M., Jansen, P. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we be more selective and obtain better tissue sparing? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(2004), 713-724

- Levendag, P. C., Teguh, D. N., Voet, P., van der Est, H., Noever, I., de Kruijf, W. J., Kolkman-Deurloo, I. K., Prevost, J. B., Poll, J., Schmitz, P. I., Heijmen, B. J. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiotherapy and Oncology*, 85(2007), 64-73
- Li, T., Schreiber, E., Yang, Y., Xing, L. Motion correction for improved target localization with on-board cone-beam computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 51(2006), 253-267
- Lin, A., Kim, H. M., Terrell, J. E., Dawson, L. A., Ship, J. A., Eisbruch, A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 57(2003 b), 61-70
- Ling, C. C., Burman, C., Chui, C. S., Kutcher, G. J., Leibel, S. A., LoSasso, T., Mohan, R., Bortfeld, T., Reinstein, L., Spirou, S., Wang, X. H., Wu, Q., Zelefsky, M., Fuks, Z. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 35(1996), 721-730
- List, M. A., Siston, A., Haraf, D., Schumm, P., Kies, M., Stenson, K., Vokes, E. E. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination. *Journal of Clinical Oncology*, 17(1999), 1020-1028
- Little, M., Schipper, M., Feng, F. Y., Vineberg, K., Cornwall, C., Murdoch-Kinch, C. A., Eisbruch, A. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(2012), 1007-1014
- Logemann, J. A. Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders, PRO-ED, Incorporated. 1983, 1. Auflage
- Logemann, J. A., Rademaker, A. W., Pauloski, B. R., Lazarus, C. L., Mittal, B. B., Brockstein, B., MacCracken, E., Haraf, D. J., Vokes, E. E., Newman, L. A., Liu, D. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Head and Neck*, 28(2006), 64-73
- Martin, B. J., Corlew, M. M., Wood, H., Olson, D., Golopol, L. A., Wingo, M., Kirmani, N. The association of swallowing dysfunction and aspiration pneumonia. *Dysphagia*, 9(1994), 1-6
- Mast, G. Kopf-Hals-Malignome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale Tumorzentrum München), Zuckschwerdt, 2009, 4. Auflage
- Mellies, J. K., Kley, C., Genten, B., Birkmann, U. Die Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES), eine wertvolle Methode zur Untersuchung von Dysphagiepatienten. *Das Neurophysiologie-labor*. 31(2009), 135-157
- Mittal, B. B., Kepka, A., Mahadevan, A., Kies, M., Pelzer, H., List, M. A., Rademaker, A., Logemann, J. Tissue/dose compensation to reduce toxicity from combined radiation and chemotherapy for advanced head and neck cancers. *International Journal of Cancer*, 96(2001), 61-70
- Mortensen, H. R., Overgaard, J., Specht, L., Overgaard, M., Johansen, J., Evensen, J. F., Andersen, L. J., Andersen, E., Grau, C. Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 103(2012), 69-75
- Murdoch-Kinch, C. A., Kim, H. M., Vineberg, K. A., Ship, J. A., Eisbruch, A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(2008), 373-382
- Nawka, T., Franke, I., Galkin, E. Objektive Messverfahren in der Stimm diagnostik. *Forum Logopädie*, 4(2006), 14-21
- Nawka, T., Wiesmann, U., Gonnermann, U. Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung. *HNO*, 51(2003), 921-930
- Nguyen, N. P., Frank, C., Moltz, C. C., Vos, P., Smith, H. J., Bhamidipati, P. V., Karlsson, U., Nguyen, P. D., Alfieri, A., Nguyen, L. M., Lemanski, C., Chan, W., Rose, S., Sallah, S.

- Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: an underreported occurrence. *Radiotherapy and Oncology*, 80(2006), 302-306
- Nguyen, N. P., Moltz, C. C., Frank, C., Vos, P., Smith, H. J., Karlsson, U., Dutta, S., Midyett, F. A., Barloon, J., Sallah, S. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 15(2004), 383-388
- Nguyen, N. P., Sallah, S., Karlsson, U., Antoine, J. E. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer*, 94(2002), 1131-1141
- Nutting, C., A'Hern, R., Rogers, M. S., Sydenham, M. A., Adab, F., Harrington, K., Jefferies, S., Scrase, C., Yap, B. K., Hall, E. First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005). *Journal of Clinical Oncology*, 27(2009), LBA6006-LBA6006
- O'Sullivan, B., Rumble, R. B., Warde, P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 24(2012), 474-487
- Oates, J. E., Clark, J. R., Read, J., Reeves, N., Gao, K., Jackson, M., Boyer, M., O'Brien C, J. Prospective evaluation of quality of life and nutrition before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 133(2007), 533-540
- Orlikoff, R. F., Kraus, D. H., Budnick, A. S., Pfister, D. G., Zelefsky, M. J. Vocal function following successful chemoradiation treatment for advanced laryngeal cancer: Preliminary results. *Phonoscope*, 2(199), 67-77
- Perez, C., Brady, L. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG). In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Perez, C. A., Brady, L. W. (Hrsg.), Philadelphia: Lippincott, 1993 a, 2. Auflage
- Perez, C., Brady, L. Late Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG/EORTC). In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Perez, C. A., Brady, L.W. (Hrsg.), Philadelphia: Lippincott, 1993 b, 2. Auflage
- Pikus, L., Levine, M. S., Yang, Y. X., Rubesin, S. E., Katzka, D. A., Laufer, I., Gefter, W. B. Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. *AJR: American Journal of Roentgenology*, 180(2003), 1613-1616
- Popovtzer, A., Cao, Y., Feng, F. Y., Eisbruch, A. Anatomical changes in the pharyngeal constrictors after chemo-irradiation of head and neck cancer and their dose-effect relationships: MRI-based study. *Radiotherapy and Oncology*, 93(2009), 510-515
- Pow, E. H., Kwong, D. L., McMillan, A. S., Wong, M. C., Sham, J. S., Leung, L. H., Leung, W. K. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66(2006), 981-991
- Rao, M., Yang, W., Chen, F., Sheng, K., Ye, J., Vivek, M., Shepard, D., Cao, D. Evaluation of Arc-based Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*, 75(2009), 419-419
- Reiser, M., Kuhn, F. P., Debus, J. *Duale Reihe Radiologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011, 3. Auflage, S.107-1110
- Robar, J. L., Day, A., Clancey, J., Kelly, R., Yewondwossen, M., Hollenhorst, H., Rajaraman, M., Wilke, D. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(2007), 1121-1130
- Roberson, P. L., McLaughlin, P. W., Narayana, V., Troyer, S., Hixson, G. V., Kessler, M. L. Use and uncertainties of mutual information for computed tomography/ magnetic resonance (CT/MR) registration post permanent implant of the prostate. *Medical Physics*, 32(2005), 473-482
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin. 2010

- Roesink, J. M., Moerland, M. A., Battermann, J. J., Hordijk, G. J., Terhaard, C. H. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(2001), 938-946
- Rosen, C. A., Lee, A. S., Osborne, J., Zullo, T., Murry, T. Development and validation of the voice handicap index-10. *Laryngoscope*, 114(2004), 1549-1556
- Rosenbek, J. C., Robbins, J. A., Roecker, E. B., Coyle, J. L., Wood, J. L. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*, 11(1996), 93-98
- Sanguineti, G., Ricchetti, F., McNutt, T., Wu, B., Fiorino, C. Dosimetric predictors of dysphonia after intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 26(2014), 32-38
- Sauer, R. *Strahlentherapie und Onkologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2009, 5. Auflage, S. 40-41, 107-164, 199
- Scheld, W. M., Mandell, G. L. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Reviews of Infectious Diseases*, 13(1991), 743-751
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Stuttgart: Thieme, 2015, 4. Auflage, S. 198-199
- Setzen, M., Cohen, M. A., Mattucci, K. F., Perlman, P. W., Ditkoff, M. K. Laryngopharyngeal sensory deficits as a predictor of aspiration. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 124(2001), 622-624
- Smith, R. V., Kotz, T., Beitler, J. J., Wadler, S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 126(2000), 384-389
- Stasche, N., Schmieder, A. *Kopf-Hals-Karzinome* In: "Onkologie", Preiß, J., Dornoff, W., Hagmann, F., Schmieder, A. (Hrsg.), München: Zuckschwerdt, 2008, 14. Auflage, 128-134
- Stenzinger, A., Kriegsmann, M., Kraywinkel, K., Weichert, W. Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren, Epidemiologie und histologische Subtypen. *Der Onkologe*, 2(2014), 116-129
- Taylor, R. J., Chepeha, J. C., Teknos, T. N., Bradford, C. R., Sharma, P. K., Terrell, J. E., Hogikyan, N. D., Wolf, G. T., Chepeha, D. B. Development and validation of the neck dissection impairment index: a quality of life measure. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 128(2002), 44-49.
- Terry, P. B., Fuller, S. D. Pulmonary consequences of aspiration. *Dysphagia*, 3(1989), 179-183.
- Tong, A. C., Leung, A. C., Cheng, J. C., Sham, J. Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Australian Dental Journal*, 44(1999), 187-194
- Tribius, S., Sommer, J., Prosch, C., Bajrovic, A., Muenscher, A., Blessmann, M., Kruell, A., Petersen, C., Todorovic, M., Tennstedt, P. Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(2013), 216-222
- Trott, K. R. Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Physica Medica*, 42(2017), 221-227
- Tucker, S. L., Turesson, I., Thames, H. D. Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. *European Journal of Cancer*, 28a(1992), 1783-1791
- van der Molen, L., van Rossum, M. A., Burkhead, L. M., Smeele, L. E., Rasch, C. R., Hilgers, F. J. A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: feasibility, compliance, and short-term effects. *Dysphagia*, 26(2011), 155-170
- Vasquez Osorio, E. M., Hoogeman, M. S., Al-Mamgani, A., Teguh, D. N., Levendag, P. C., Heijmen, B. J. Local anatomic changes in parotid and submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose, studied in detail with nonrigid registration. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2008), 875-882

- Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. "Strahlentherapie", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, 1. Auflage, S. 287
- Ward, M. C., Ross, R. B., Koyfman, S. A., Lorenz, R., Lamarre, E. D., Scharpf, J., Burkey, B. B., Joshi, N. P., Woody, N. M., Prendes, B., Houston, N., Reddy, C. A., Greskovich, J. F., Adelstein, D. J. Modern Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Oropharynx Cancer and Severe Late Toxic Effects: Implications for Clinical Trial Design. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(2016), 1164-1170
- Webster, G. J., Kilgallon, J. E., Ho, K. F., Rowbottom, C. G., Slevin, N. J., Mackay, R. I. A novel imaging technique for fusion of high-quality immobilised MR images of the head and neck with CT scans for radiotherapy target delineation. *British Journal of Radiology*, 82(2009), 497-503
- Wendler, J., Seidner, W., Eysholdt, U. "Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie", Thieme, 2014, 5. Auflage
- Wolff, K. D., Bootz, F., Beck, J., Bikowski, K., Böhme, P., Budach, W., Burkhardt, A., Danker, H., Eberhardt, W., Engers, K., Fietkau, R., Frerich, B., Gauler, T., Germann, G., GittlerHebestreit, N., Grötz, K., Horch, R., Ihrler, S., Keilholz, U., Lell, M., Lübke, A., Mantey, W., Nusser-Müller-Busch, R., Pistner, H., Paradies, K., Reichert, T., Reinert, S., Schliephake, H., Schmitter, M., Singer, S., Westhofen, M., Wirz, S., Wittlinger, M., Leitlinienprogramm Onkologie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" (Vol. 2): AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. www.leitlinienprogramm-onkologie.de, 2012
- Wu, C. H., Hsiao, T. Y., Ko, J. Y., Hsu, M. M. Dysphagia after radiotherapy: endoscopic examination of swallowing in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 109(2000), 320-325
- Wu, Q., Ivaldi, G., Liang, J., Lockman, D., Yan, D., Martinez, A. Geometric and dosimetric evaluations of an online image-guidance strategy for 3D-CRT of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(2006), 1596-1609
- Wuyts, F. L., De Bodt, M. S., Molenberghs, G., Remacle, M., Heylen, L., Millet, B., Van Lierde, K., Raes, J., Van de Heyning, P. H. The dysphonia severity index: an objective measure of vocal quality based on a multiparameter approach. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43(2000), 796-809
- Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Tyburski, L., Martinez, A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 48(2000), 289-302
- Yao, M., Chang, K., Funk, G. F., Lu, H., Tan, H., Wacha, J., Dornfeld, K. J., Buatti, J. M. The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy-the university of iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(2007), 1332-1341
- Zentrum für Krebsregisterdaten. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs. from Robert Koch-Institut, Stand 2015
- Zentrum für Krebsregisterdaten. (2017). Inzidenz, Prävalenz und relative Überlebensrate von Karzinomen in Mundhöhle und Rachen sowie Kehlkopf in Deutschland, Datenstand 29.11.2017, abgerufen am 15.11.2018. from Robert Koch-Institut, www.krebsdaten.de/abfrage

7 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INZIDENZ VON BÖSARTIGEN NEUBILDUNGEN DER LIPPE, DER MUNDHÖHLE UND DES PHARYNX (C00-C14) UND DES LARYNXS (C 32) (ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, 2017)	4
TABELLE 2: 5-JAHRES-PRÄVALENZ IN DEUTSCHLAND (DATENSTAND: 29.11.2017) (ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, 2017).....	4
TABELLE 3: RELATIVE 5-JAHRES-ÜBERLEBENSRATE 2014 IN DEUTSCHLAND (ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, 2017).....	5
TABELLE 4: ANATOMISCHE GRENZEN DER SWOARs MODIFIZIERT NACH CHRISTIANEN ET AL.	21
TABELLE 5: 8-PUNKTE-PENETRATIONS-ASPIRATIONS-SKALA (PAS) NACH ROSENBK 28	28
TABELLE 6: SKALA FÜR ORALE NAHRUNGSZUFUHR (FOIS) (CRARY ET AL., 2005).....	28
TABELLE 7: KLASSIFIKATION DER DYSPHONIE ANHAND DER DSI- WERTE NACH NAWKA (T NAWKA ET AL., 2006).....	29
TABELLE 8: GRADUIERUNG DES ADI-D (BAUER ET AL., 2010).....	31
TABELLE 9: GRADUIERUNG DES VHI (T. NAWKA ET AL., 2003).....	31
TABELLE 10: SKALEN DES EORTC QLQ H&N35	33
TABELLE 11: ÜBERSICHT VON HÄUFIGKEIT UND VERTEILUNG PRÄDISPONIERENDER FAKTOREN	35
TABELLE 12: ÜBERSICHT DER TUMORLOKALISATION	36
TABELLE 13: ÜBERSICHT DER TNM- KLASSIFIKATIONEN UND DEREN HÄUFIGKEIT IN DER STUDIE	36
TABELLE 14: UICC-STAGE	37
TABELLE 15: ÜBERSICHT DER BESTRAHLUNGSPARAMETER	37
TABELLE 16: PRÄTHERAPEUTISCH DIAGNOSTIZIERTE SYMPTOME.....	38
TABELLE 17: SYMPTOME 0 - 6 MONATE UND 6 - 12 MONATE NACH RT	38
TABELLE 18: T- TEST MRT 1 VERSUS MRT 2 UND 3, SIGNIFIKANTE WERTE GELB MARKIERT	40
TABELLE 19: T- TEST MRT 2 VERSUS MRT 3, SIGNIFIKANTE WERTE GELB MARKIERT	40
TABELLE 20: DESKRIPTIVE AUSWERTUNG DER SWOARs IN MRT 2 UND 3	41
TABELLE 21: ÜBERSICHT ÜBER DIE PATIENTENBEZOGENEN VOLUMENVERÄNDERUNGEN.....	45
TABELLE 22: REGRESSIONSANALYSE: VOLUMENVERÄNDERUNG UND DOSIS DER EINZELNEN SWOARs	46
TABELLE 23: DOSIS-DYSPHAGIE RELATION FÜR DIE VERSCHIEDENEN ZEITRÄUME	47
TABELLE 24: ERGEBNISSE DER FUNKTIONSUNTERSUCHUNG MITTELS FEES	48
TABELLE 25: ANGABEN DER PROBANDEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND	49
TABELLE 26: ERGEBNISSE DER STIMM- UND SPRECHUNTERSUCHUNG (NACH NAWKA)	49
TABELLE 27: ERGEBNISSE DER FRAGEBOGENAUSWERTUNG DES ADI-D UND VOICE-H-I	50
TABELLE 28: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER PROSPEKTIVEN STUDIE.....	52
TABELLE 29: ERGEBNISSE DER KONSILIARISCHEN SCHLUCK- UND STIMMUNTERSUCHUNGEN.....	53

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ONKOLOGISCHE UND STRAHLENTHERAPEUTISCHE ZIELVOLUMINA (REISER ET AL., 2011, S. 106,ABB. A-5.6).....	7
ABBILDUNG 2: LINEARBESCHLEUNIGER MIT INTEGRIERTEM CT (KLINIKUM RECHTS DER ISAR TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN, 2018).....	10
ABBILDUNG 3: MUSKULATUR DES PHARYNX, LATERALE ANSICHT (SCHÜNKE, SCHULTE, & SCHUMACHER, 2015, S. 198).....	18
ABBILDUNG 4: MUSKULATUR DES PHARYNX, POSTERIORE ANSICHT (SCHÜNKE ET AL., 2015, S. 199).....	18
ABBILDUNG 5: KONTURIERUNG DES PROXIMALEN ÖSOPHAGUS (SCREEN SHOT)	21
ABBILDUNG 6: KONTURIERUNG DER SWOARs IM MRT SAGITTALE ANSICHT	22
ABBILDUNG 7: M. CONSTRICTOR PHARYNGIS SUP. IN DER AXIALEN ANSICHT (ROT)	22
ABBILDUNG 8: M. CONSTRICTOR PHARYNGIS MED. (HELLBLAU), SUPRAGLOTTISCHER LARYNX (LILA) AXIAL ...	23
ABBILDUNG 9: M. CONSTRICTOR PHARYNGIS INF. (GELB), TRANSGLOTTISCHER LARYNX (GRÜN) AXIAL.....	23
ABBILDUNG 10: M. CRICOPHARYNGEUS (DUNKELBLAU), TRANSGLOTTISCHER LARYNX (GRÜN) AXIAL	23
ABBILDUNG 11: DISTALES ZUNGENDRITTEL (ORANGE), M. CONSTRICTOR PHARYN. SUP. (ROT) AXIAL .	24
ABBILDUNG 12: SCHEMAZEICHNUNG DER FEES UNTERSUCHUNG (BARTOLOME & SCHRÖTER-MORASCH, 2018, S. 185).....	26
ABBILDUNG 13: LEBENSQUALITÄT UND BEEINTRÄCHTIGUNG BEIM ESSEN UND SCHLUCKEN (HAHN & KRÜSKEMPER, 2007)	30
ABBILDUNG 14: DARSTELLUNG DER TUMORLOKALISATIONEN	35
ABBILDUNG 15: M. CONSTR. PHARYN. SUP ABBILDUNG 16: M. CONSTR. PHARYN. MED.	42
ABBILDUNG 17: M. CRICOPHARYNGEUS ABBILDUNG 18: TRANSGLOTTISCHER LARYNX.....	42
ABBILDUNG 19: M. CONSTR. PHARYN. INF. ABBILDUNG 20: PROXIMALEN ÖSOPHAGUS.....	42
ABBILDUNG 21: SUPRAGLOTTISCHER LARYNX.....	43
ABBILDUNG 22: ZUNGENDRITTEL.....	43
ABBILDUNG 23: STREUUNG UM DEN AUSGANGSWERT AM BEISPIEL VON PATIENT 1	44
ABBILDUNG 24: STREUUNG UM DEN AUSGANGSWERT IN MRT2 MIT VOLUMENANSTIEG IN MRT 3	45
ABBILDUNG 25: DURCHSCHNITTSWERTE DER EORTC QLQ-H&N35 AUSWERTUNG	51
ABBILDUNG 26: PROZENTUALE VERTEILUNG DER NEBENWIRKUNGEN IM ZEITLICHEN VERGLEICH.....	55
ABBILDUNG 27: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 M. CONSTR. PHARYN. SUP.	XX
ABBILDUNG 28: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 M. CONSTR. PHARYN. MED.	XX
ABBILDUNG 29: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 M. CONSTR. PHARYN. INF.....	XXI
ABBILDUNG 30: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 M. CRICOPHARYNGEUS.....	XXI
ABBILDUNG 31: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 PROXIMALEN ÖSOPHAGUS	XXII
ABBILDUNG 32: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 ZUNGENBASIS.....	XXII
ABBILDUNG 33: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 SUPRAGLOTTISCHER LARYNX.....	XXIII
ABBILDUNG 34: VOLUMENVERÄNDERUNG MRT 1-4 TRANSGLOTTISCHER LARYNX.....	XXIII
ABBILDUNG 35: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 1	XXIV
ABBILDUNG 36: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 2	XXIV
ABBILDUNG 37: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 3	XXIV

ABBILDUNG 38: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 4	XXV
ABBILDUNG 39: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 5	XXV
ABBILDUNG 40: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 6	XXV
ABBILDUNG 41: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 7	XXVI
ABBILDUNG 42: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 8	XXVI
ABBILDUNG 43: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 9	XXVI
ABBILDUNG 44: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 10	XXVII
ABBILDUNG 45: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 11	XXVII
ABBILDUNG 46: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 12	XXVII
ABBILDUNG 47: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 13	XXVIII
ABBILDUNG 48: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 14	XXVIII
ABBILDUNG 49: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 15	XXVIII
ABBILDUNG 50: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 16	XXIX
ABBILDUNG 51: VOLUMENVERÄNDERUNG PATIENT 17	XXIX
ABBILDUNG 52: STREUDIAGRAMM M. CONSTR. PHARYN. SUP.	XXX
ABBILDUNG 53: STREUDIAGRAMM M. CONSTR. PHARYN. MED.	XXX
ABBILDUNG 54: STREUDIAGRAMM M. CONSTR. PHARYN. INF.	XXXI
ABBILDUNG 55: STREUDIAGRAMM M. CRICOPHARYNGEUS	XXXI
ABBILDUNG 56: STREUDIAGRAMM PROXIMALER ÖSOPHAGUS	XXXII
ABBILDUNG 57: STREUDIAGRAMM ZUNGENGRUND	XXXII
ABBILDUNG 58: STREUDIAGRAMM SUPRAGLOTTISCHER LARYNX	XXXIII
ABBILDUNG 59: STREUDIAGRAMM TRANSGLOTTISCHER LARYNX	XXXIII
ABBILDUNG 60: NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER RT UND BIS ZU 90 TAGE DANACH (INSG. 4 PATIENTEN)	XXXIV
ABBILDUNG 61: NEBENWIRKUNGEN AB DEM 90. TAG BIS ZU EINEM JAHR (INSG. 3 PATIENTEN)	XXXIV
ABBILDUNG 62: NEBENWIRKUNGEN AB 1 JAHR NACH RT (INSG. 4 PATIENTEN)	XXXV

9 Anhang

9.1 Fragebögen und Skalen

Anderson-Dysphagia-Inventory (MDADI), deutsche Version

Pseudonym: _____

Datum: _____

			stimme voll und ganz zu	stimme zu	weiß nicht	stimme nicht zu	stimme auf keinen Fall zu
F1		Meine Schluckprobleme behindern mich bei der täglichen Routine.	1	2	3	4	5
F2	E2	Meine Essgewohnheiten sind mir peinlich.	1	2	3	4	5
F3	F1	Die Leute finden es schwer, etwas Passendes für mich zu kochen.	1	2	3	4	5
F4	P2	Das Schlucken fällt mir am Ende eines Tages schwerer.	1	2	3	4	5
F5	E7	Ich fühle mich <i>nicht</i> gehemmt, wenn ich esse.	5	4	3	2	1
F6	E4	Mein Schluckproblem belastet mich.	1	2	3	4	5
F7	P6	Das Schlucken fällt mir sehr schwer.	1	2	3	4	5
F8	E5	Wegen meines Schluckproblems gehe ich nicht mehr aus.	1	2	3	4	5
F9	F5	Wegen meiner Schluckbeschwerden musste ich Einkommenseinbußen hinnehmen.	1	2	3	4	5
F10	P7	Beim Essen brauche ich wegen meines Schluckproblems länger.	1	2	3	4	5
F11	P3	Die Leute fragen mich, warum ich dies und jenes nicht essen kann.	1	2	3	4	5
F12	E3	Andere empfinden mein Essproblem als störend.	1	2	3	4	5
F13	P8	Ich muss husten, wenn ich versuche zu trinken.	1	2	3	4	5
F14	F3	Meine Schluckbeschwerden schränken mich im sozialen Umgang und im Privatleben ein.	1	2	3	4	5
F15	P1	Wegen meiner Schluckprobleme kann ich mein Gewicht nicht halten.	1	2	3	4	5
F16	E6	Ich habe wegen meines Schluckproblems ein niedriges Selbstwertgefühl.	1	2	3	4	5
F17	P4	Es fühlt sich immer so an, als ob ich riesige Bissen verschlucke.	1	2	3	4	5
F18	F4	Wegen meiner Essgewohnheiten fühle ich mich ausgeschlossen.	1	2	3	4	5
F19	F2	Ich kann jederzeit mit meinen Freunden, Nachbarn und Verwandten zum Essen ausgehen.	5	4	3	2	1
F20	P5	Ich schränke die Nahrungsaufnahme wegen meiner Schluckbeschwerden ein.	1	2	3	4	5

[vgl. Bauer, F.; Seiss, M.; Grässel, E.; Stelzle, F.; Klotz, M.; Rosanowski, F. (2010): Schluckbezogene Lebensqualität bei Mundhöhlenkarzinomen - Anderson-Dysphagia-Inventory, deutsche Version. In: HNO 58 (7), 692-697]

[vgl. Chen, A. Y.; Frankowski, R.; Bishop-Leone, J.; Hebert, T.; Leyk, S.; Lewin, J.; Goepfert, H. (2001): The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. In: Archives of otolaryngology--head & neck surgery 127 (7), 870-876]



EORTC QLQ - H&N35

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

Während der letzten Woche:	Überhaupt		
	nicht	Wenig	Mäss
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	1	2	3
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3
38. Haben Sie sich verschluckt?	1	2	3
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3
45. Mussten Sie husten?	1	2	3
...	-	-	-

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

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

VHI-12 (Stimmstörungsindex)

Name, Vorname		Datum							
Geb.-dat.	Beruf	Diagnose							
Ich brauche meine Sprechstimme vorwiegend für		<input type="checkbox"/> meinen Beruf <input type="checkbox"/> Freizeitaktivitäten <input type="checkbox"/> normale tägliche Unterhaltungen							
Ich brauche meine Singstimme vorwiegend für		<input type="checkbox"/> meinen Beruf <input type="checkbox"/> Freizeitaktivitäten <input type="checkbox"/> nichts dergleichen, ich singe nicht							
Ich schätze meine Gesprächigkeit so ein (bitte ankreuzen):									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
stiller Zuhörer			normaler Sprecher				äußerst gesprächig		

		Bitte kreuzen Sie an, was für Sie zutrifft: 0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer				
1	Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie meine Stimme klingen wird.	0	1	2	3	4
2	Abends ist meine Stimme schlechter.	0	1	2	3	4
3	Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.	0	1	2	3	4
4	Wegen meines Stimmproblems bin ich weniger kontaktfreudig.	0	1	2	3	4
5	Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.	0	1	2	3	4
6	Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Stimme ausgeschlossen.	0	1	2	3	4
7	Anderen fällt es schwer, mich in einer lauten Umgebung zu verstehen.	0	1	2	3	4
8	Meine Familie hat Schwierigkeiten, mich zu hören, wenn ich zuhause nach ihnen rufe.	0	1	2	3	4
9	Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht.	0	1	2	3	4
10	Es ist mir peinlich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
11	Ich ärgere mich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
12	Ich schäme mich wegen meines Stimmproblems.	0	1	2	3	4

Wie schätzen Sie Ihre Stimme heute ein?	0	1	2	3
	0 = normal, 1 = leicht gestört, 2 = mittelgradig gestört, 3 = hochgradig gestört			

FOIS

Functional Oral Intake Scale¹ – Skala für orale Nahrungszufuhr

Sondenbedürftig (Level 1-3)

- 1 Sondenernährung - Keine orale Nahrungszufuhr
- 2 Sondenernährung mit minimaler/ inkonsistenter oraler Nahrungs- und/oder Flüssigkeitszufuhr
- 3 Sondenernährung bei gleichzeitiger oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr

Vollständig orale Ernährung (Level 4-7)

- 4 Vollständig orale Ernährung mit einer einzigen Konsistenz
- 5 Vollständig orale Ernährung ohne Konsistenzbeschränkung aber mit spezieller Vorbereitung (orale Stimulation, Nahrungspositionierung im Mund, Kleinschneiden) oder Kompensation (Unterstützung beim Kauen, Kieferkontrolle, Hilfsmittel)
- 6 Vollständig orale Ernährung ohne Konsistenzbeschränkung und ohne spezielle Vorbereitung, aber mit spezifischen Nahrungsmittelbeschränkungen (Mengenlimitierung, Vermeidung von Problemkonsistenzen)
- 7 Vollständig orale Ernährung ohne Einschränkungen

9.2 Statistische Auswertung

Lineare Regressionsberechnung der Volumenveränderung und der Dosis für jede SWOAR (Kapitel 3.3.1)

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_sup
  /METHOD=ENTER MconstrPhSup.
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	325,281	166,080		1,959	,069
MconstrPhSup	-4,128	2,471	-,396	-1,671	,116

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_sup

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_med
  /METHOD=ENTER MconstrPhMed.
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	40,935	149,607		,274	,788
MconstrPhMed	-,136	2,230	-,016	-,061	,952

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_med

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_inf
  /METHOD=ENTER MconstrPhInf.
```


Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	97,000	66,494		1,459	,165
MconstrPhInf	-1,480	1,051	-,342	-1,408	,180

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_inf

REGRESSION

```

/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT Diff_3_zu_1_crico
/METHOD=ENTER Mcricopharyngeus.
    
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	-32,544	117,006		-,278	,785
Mcricopharyngeus	1,084	2,129	,130	,509	,618

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_crico

REGRESSION

```

/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT Diff_3_zu_1_proxi
/METHOD=ENTER proxösophagus.
    
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	-38,787	54,775		-,708	,490
proxösophagus	,582	1,067	,140	,546	,593

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_proxi

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_Zunge
  /METHOD=ENTER Zungengrund.
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	-59,929	106,304		-,564	,581
Zungengrund	1,061	1,605	,168	,661	,519

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_Zunge

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_supraglott
  /METHOD=ENTER supraglott.
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	10,964	58,892		,186	,855
supraglott	-,126	,899	-,036	-,141	,890

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_supraglott

```
REGRESSION
  /MISSING LISTWISE
  /STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
  /NOORIGIN
  /DEPENDENT Diff_3_zu_1_transglott
  /METHOD=ENTER transglott.
```

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	41,525	36,573		1,135	,274
transglott	-,454	,626	-,184	-,725	,480

a. Abhängige Variable: Diff_3_zu_1_transglott

Binäre logistische Regression zur Analyse des Zusammenhangs von Dysphagie bzw. Dysphonie und applizierter Dosis (Kapitel 3.3.2)

Teil 1: 0 bis 6 Monate

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES @06Monat
/METHOD=ENTER Dosisgesamt
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Klassifizierungstabelle^{a,b}

Beobachtet			Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
			Dysphagie 0-6Monat	1	
Schritt 0	Dysphagie0-6Monat	0	0	2	0,0
		1	0	15	100,0
Gesamtprozentsatz					88,2

a. Konstante in das Modell einbezogen.

b. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 0	Konstante	2,015	,753	7,164	1	,007	7,500

Variablen nicht in der Gleichung

			Wert	df	Sig.
Schritt 0	Variablen	Dosisgesamt	4,697	1	,030
		Gesamtstatistik	4,697	1	,030

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	3,160	1	,075
	Block	3,160	1	,075
	Modell	3,160	1	,075

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	9,155 ^a	,170	,329

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 6, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Klassifizierungstabelle^a

			Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
			Dysphagie 0-6Monat	1	
Beobachtet	0	1	0	1	
Schritt 1	Dysphagie 0-6Monat	0	1	1	50,0
		1	0	15	100,0
	Gesamtprozentsatz				94,1

a. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Dosisgesamt	,616	,367	2,822	1	,093	1,851	,902	3,798
	Konstante	-40,320	25,029	2,595	1	,107	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dosisgesamt.

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES
Dysphonie06Monat
/METHOD=ENTER Dosistransglott
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10)
ITERATE(20) CUT(0.5).

```

Klassifizierungstabelle^{a,b}

			Vorhergesagt		
			Dysphonie06Monat		Prozentsatz der Richtigen
Beobachtet			0	1	
Schritt 0	Dysphonie06Monat	0	0	8	0,0
		1	0	9	100,0
	Gesamtprozentsatz				52,9

a. Konstante in das Modell einbezogen.

b. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 0	Konstante	,118	,486	,059	1	,808	1,125

Variablen nicht in der Gleichung

			Wert	df	Sig.
Schritt 0	Variablen	Dosistransglott	,190	1	,663
	Gesamtstatistik		,190	1	,663

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	,192	1	,662
	Block	,192	1	,662
	Modell	,192	1	,662

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	23,317 ^a	,011	,015

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 3, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Klassifizierungstabelle^a

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Dysphonie06Monat		Prozentsatz der Richtigen
			0	1	
Schritt 1	Dysphonie06Monat	0	4	4	50,0
		1	3	6	66,7
	Gesamtprozentsatz				58,8

a. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Dosistransglott	-,039	,089	,188	1	,664	,962	,808	1,146
	Konstante	2,671	5,909	,204	1	,651	14,449		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dosistransglott.

Teil 2: 6. – 12. Monat

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Dysphagie612Monat
/METHOD=ENTER Dosisgesamt
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5).
```

Klassifizierungstabelle^{a,b}

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Dysphagie612Monat		Prozentsatz der Richtigen
			,0	1,0	
Schritt 0	Dysphagie612Monat	,0	0	3	0,0
		1,0	0	14	100,0
	Gesamtprozentsatz				82,4

a. Konstante in das Modell einbezogen.

b. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Schritt 0	Konstante	1,540	,636	5,863	1	,015	4,667

Variablen nicht in der Gleichung

			Wert	df	Sig.
Schritt 0	Variablen	Dosisgesamt	2,157	1	,142
	Gesamtstatistik		2,157	1	,142

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	1,688	1	,194
	Block	1,688	1	,194
	Modell	1,688	1	,194

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	14,156 ^a	,095	,156

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Klassifizierungstabelle^a

Beobachtet			Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
			Dysphagie612Monat ,0	1,0	
Schritt 1	Dysphagie612Monat	,0	1	2	33,3
		1,0	0	14	100,0
Gesamtprozentsatz					88,2

a. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Dosisgesamt	,411	,318	1,667	1	,197	1,508
	Konstante	-26,836	21,923	1,498	1	,221	,000

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dosisgesamt.

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES
Dysphagie612Monat
/METHOD=ENTER Dosisgesamt
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10)
ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Klassifizierungstabelle^{a,b}

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Dysphagie612Monat		Prozentsatz der Richtigen
			keine Dysphagie	Dysphagie aufgetreten	
Schritt 0	Dysphagie612Monat	keine Dysphagie	0	3	0,0
		Dysphagie aufgetreten	0	14	100,0
		Gesamtprozentsatz			82,4

a. Konstante in das Modell einbezogen.

b. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 0	Konstante	1,540	,636	5,863	1	,015	4,667

Variablen nicht in der Gleichung

			Wert	df	Sig.
Schritt 0	Variablen	Dosisgesamt	2,157	1	,142
	Gesamtstatistik		2,157	1	,142

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	1,688	1	,194
	Block	1,688	1	,194
	Modell	1,688	1	,194

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	14,156 ^a	,095	,156

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Klassifizierungstabelle^a

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Dysphagie612Monat		Prozentsatz der Richtigen
			keine Dysphagie	Dysphagie aufgetreten	
Schritt 1	Dysphagie612Monat	keine Dysphagie	1	2	33,3
		Dysphagie aufgetreten	0	14	100,0
		Gesamtprozentsatz			88,2

a. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a Dosisgesamt	,411	,318	1,667	1	,197	1,508	,808	2,813
Konstante	-26,836	21,923	1,498	1	,221	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dosisgesamt.

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES
Dysphonie612Monat
/METHOD=ENTER Dosistransglott
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20)
CUT(0.5).
```

Klassifizierungstabelle^{a,b}

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Dysphonie612Monat		Prozentsatz der Richtigen
			0	1	
Schritt 0	Dysphonie612Monat	0	9	0	100,0
		1	8	0	0,0
		Gesamtprozentsatz			52,9

a. Konstante in das Modell einbezogen.

b. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 0 Konstante	-,118	,486	,059	1	,808	,889

Variablen nicht in der Gleichung

			Wert	df	Sig.
Schritt 0	Variablen	Dosistransglott	,005	1	,945
	Gesamtstatistik		,005	1	,945

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	,005	1	,945
	Block	,005	1	,945
	Modell	,005	1	,945

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	23,503 ^a	,000	,000

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 3, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Klassifizierungstabelle^a

		Vorhergesagt		
		Dysphonie612Monat		Prozentsatz der Richtigen
Beobachtet		0	1	
Schritt 1	Dysphonie612Monat 0	9	0	100,0
	1	8	0	0,0
	Gesamtprozentsatz			52,9

a. Der Trennwert lautet ,500

Variablen in der Gleichung

		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Dosistransglott	-,006	,087	,005	1	,945	,994	,838	1,180
	Konstante	,278	5,787	,002	1	,962	1,320		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dosistransglott.

9.3 Graphische Darstellungen

Volumenveränderungen der einzelnen SWOARs von Patienten bei denen ein viertes MRT vorlag (5/17) (Kapitel 3.2)

Zur besseren Vergleichbarkeit ist die Dosis, die die Patienten erhalten hatten, in der Legende angegeben. Die Patientenummerierung entspricht der allgemeinen Nummerierung der Patienten.

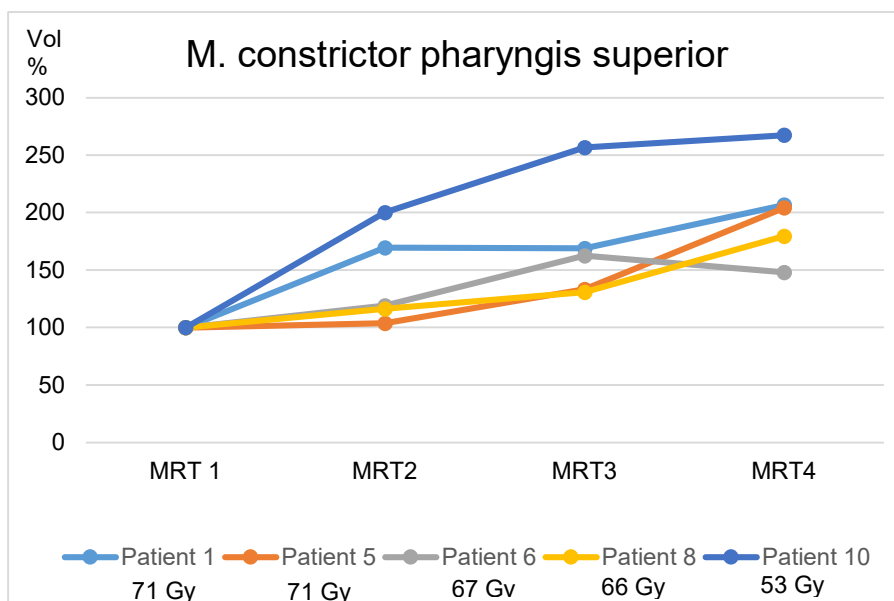


Abbildung 27: Volumenveränderung MRT 1-4 M. constr. pharyn. sup.

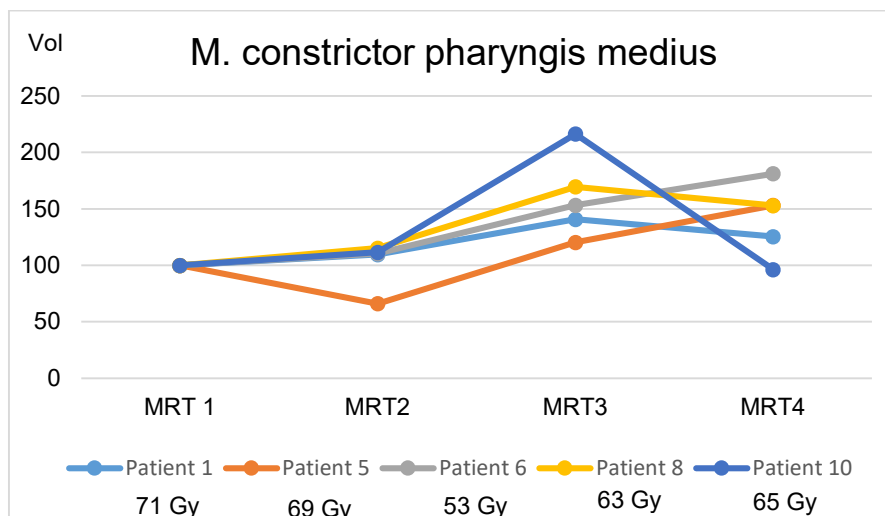


Abbildung 28: Volumenveränderung MRT 1-4 M. constr. pharyn. med.

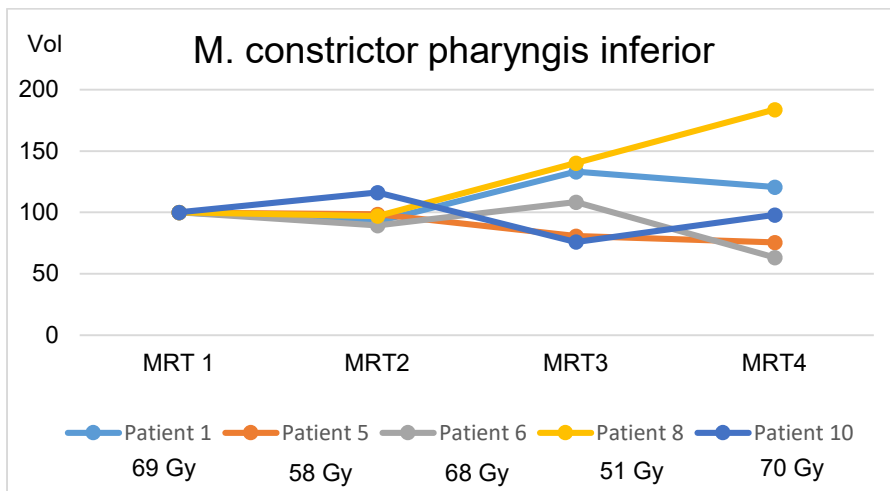


Abbildung 29: Volumenveränderung MRT 1-4 M. constr. pharyn. inf.

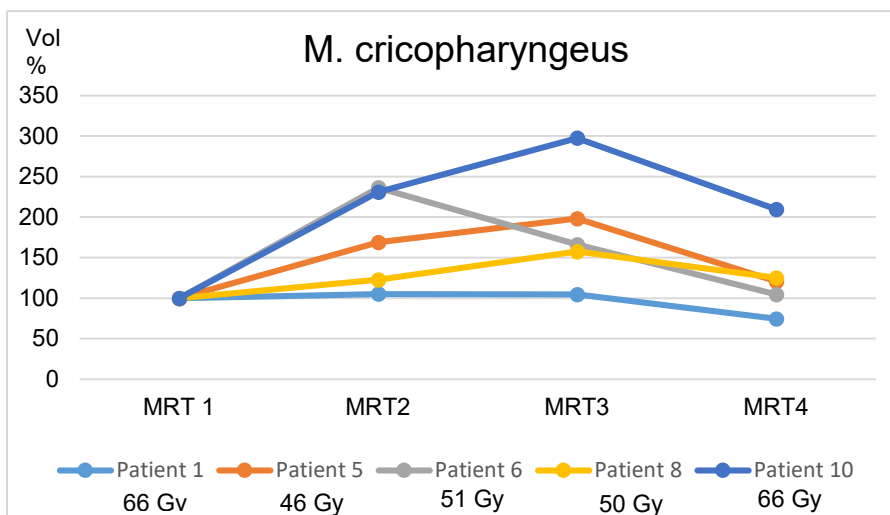


Abbildung 30: Volumenveränderung MRT 1-4 M. cricopharyngeus

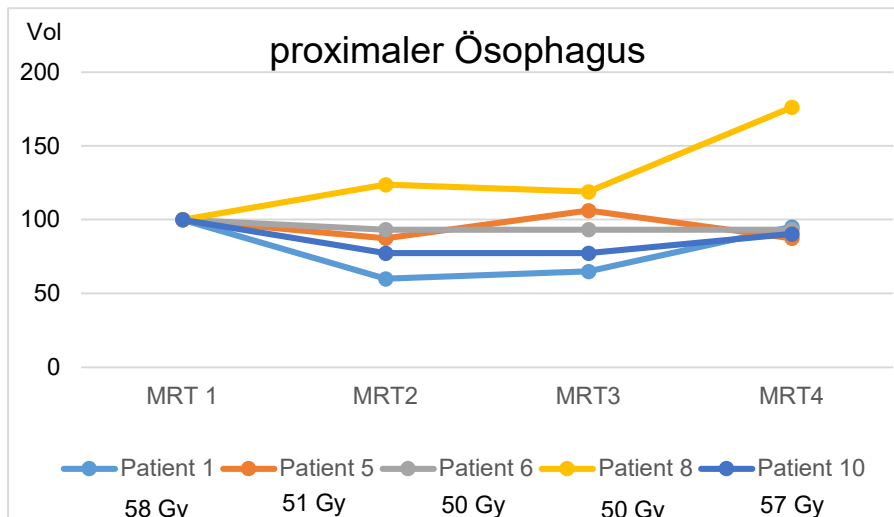


Abbildung 31: Volumenveränderung MRT 1-4 proximalen Ösophagus

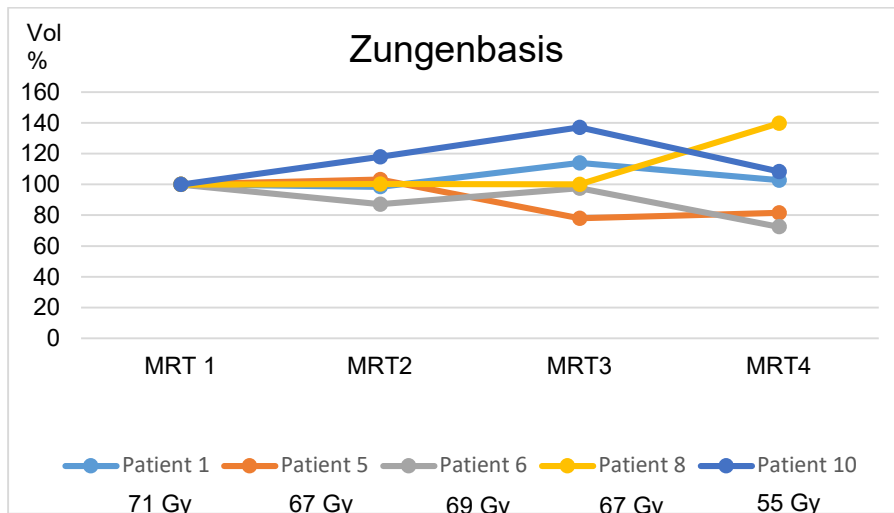


Abbildung 32: Volumenveränderung MRT 1-4 Zungenbasis

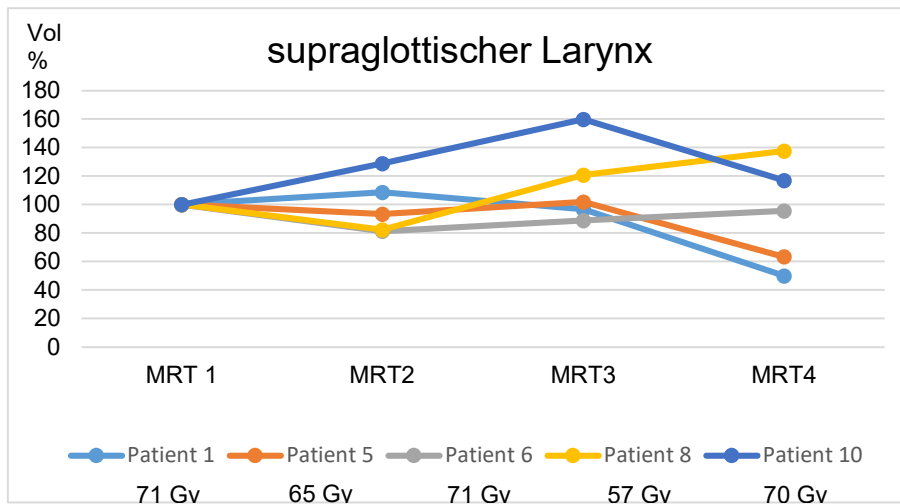


Abbildung 33: Volumenveränderung MRT 1-4 supraglottischer Larynx

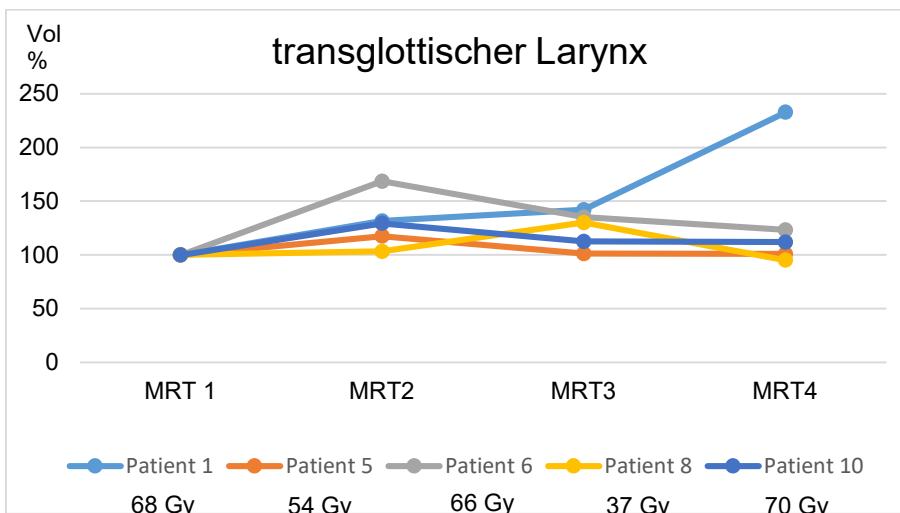


Abbildung 34: Volumenveränderung MRT 1-4 transglottischer Larynx

Patientenbezogene Volumenveränderungen deskriptiv ausgewertet (Kapitel 3.2)

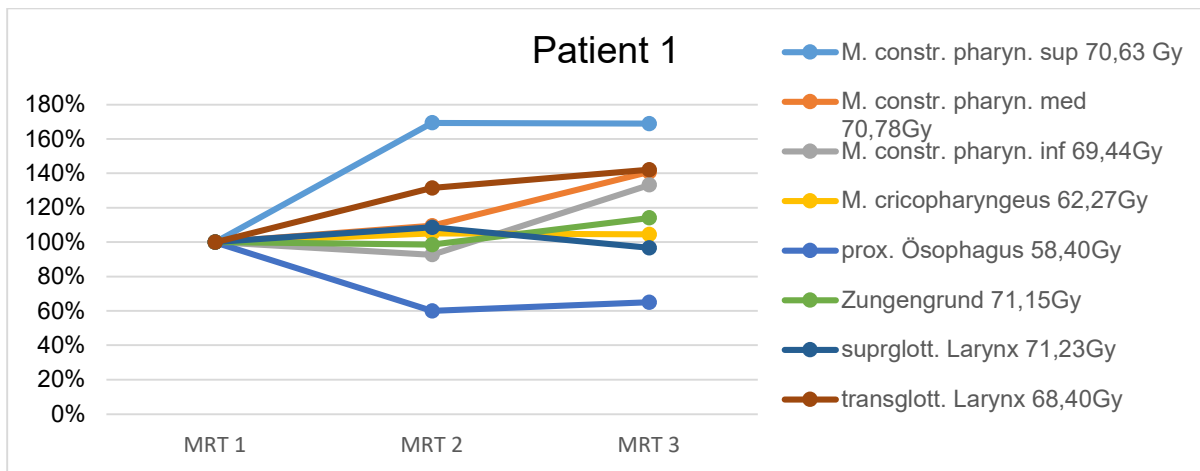


Abbildung 35: Volumenveränderung Patient 1

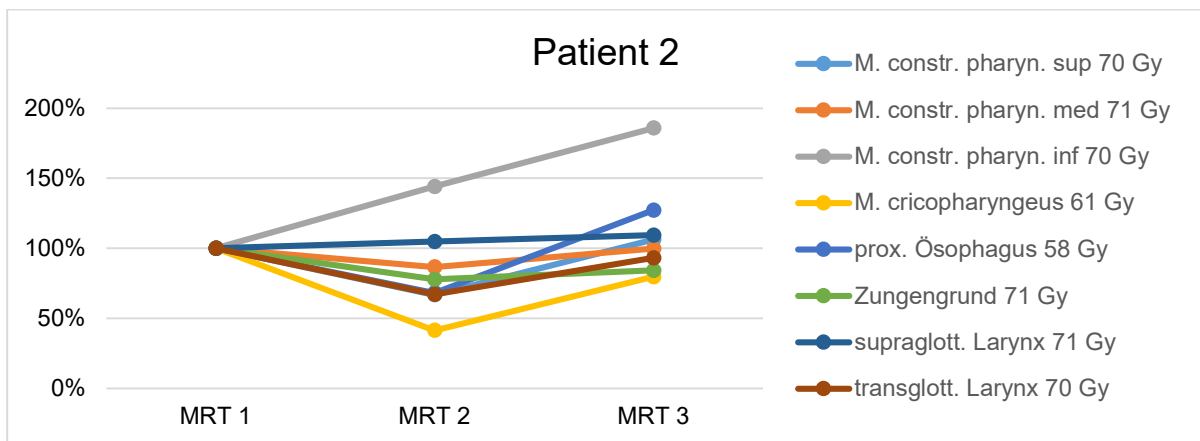


Abbildung 36: Volumenveränderung Patient 2

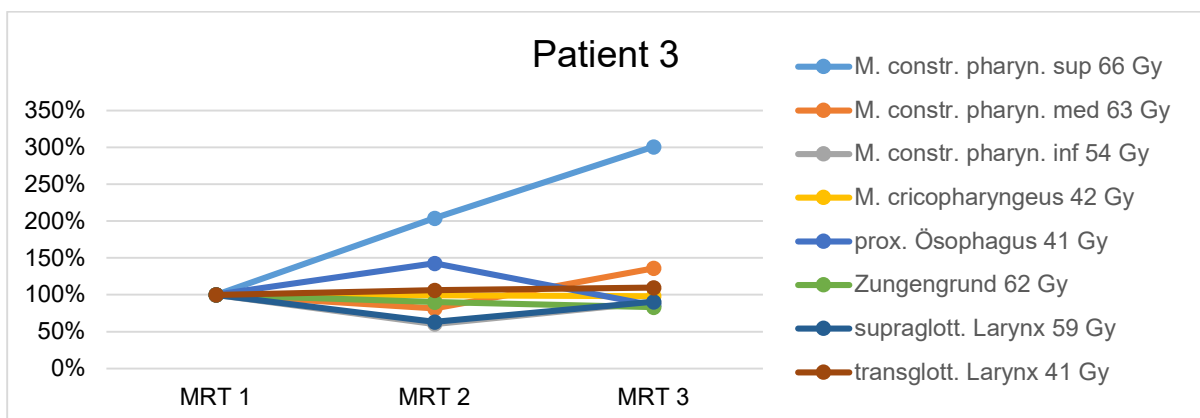


Abbildung 37: Volumenveränderung Patient 3

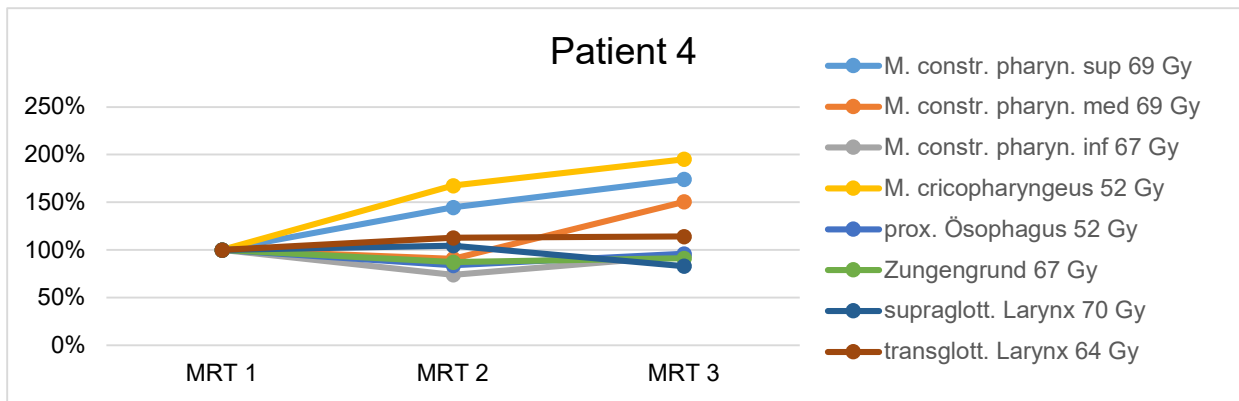


Abbildung 38: Volumenveränderung Patient 4

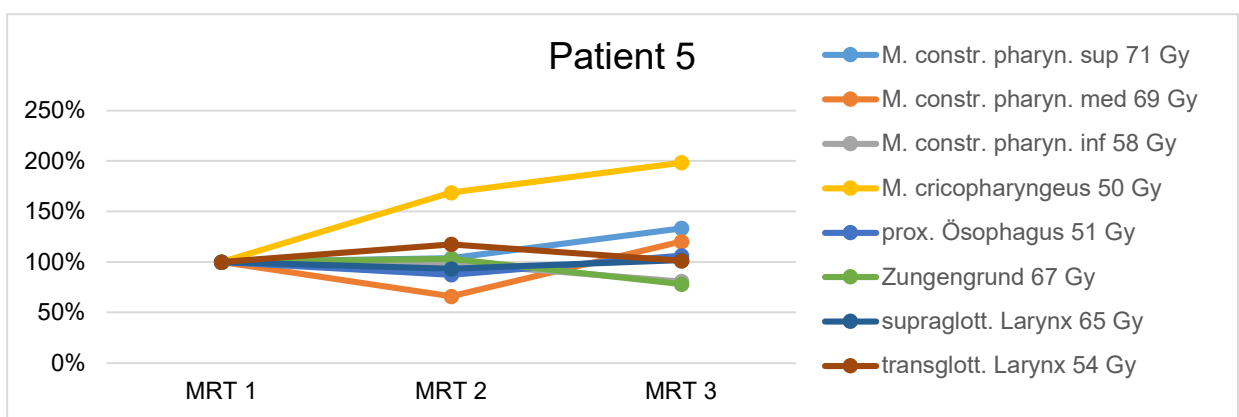


Abbildung 39: Volumenveränderung Patient 5

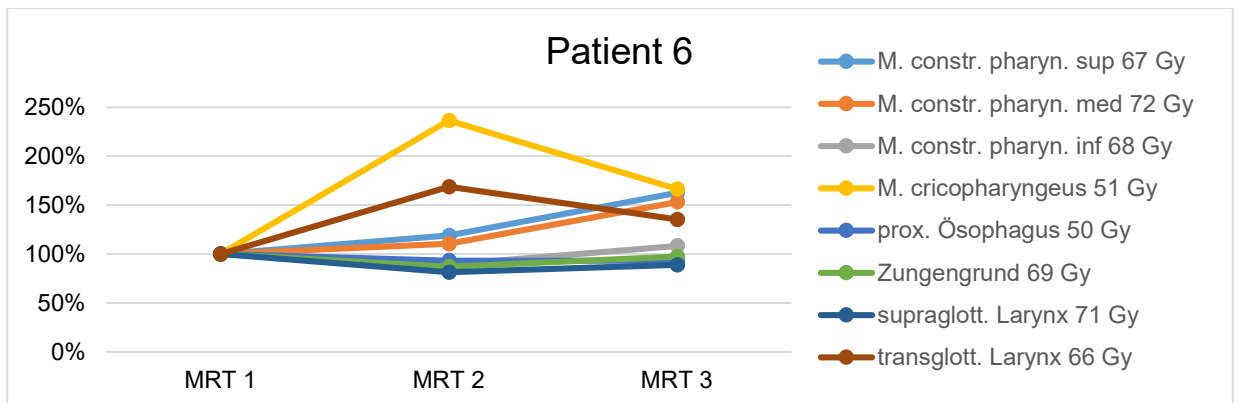


Abbildung 40: Volumenveränderung Patient 6

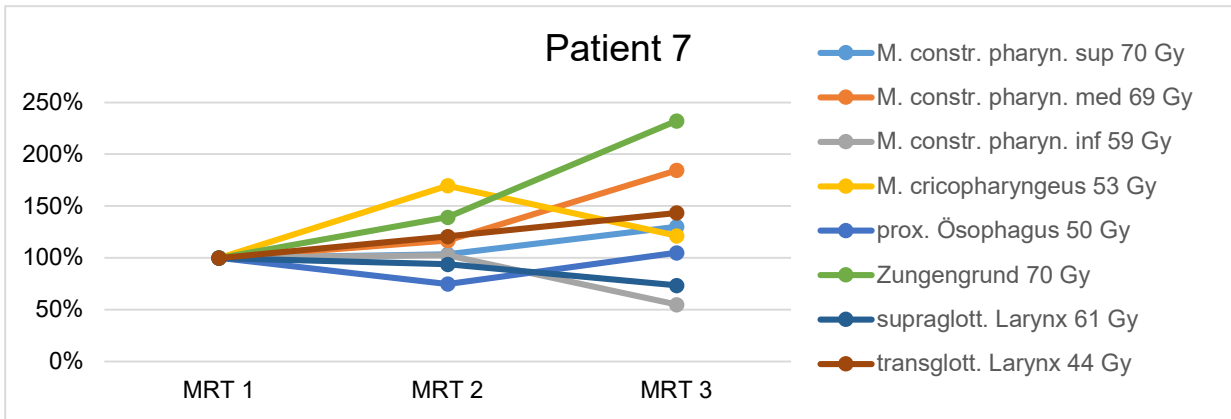


Abbildung 41: Volumenveränderung Patient 7

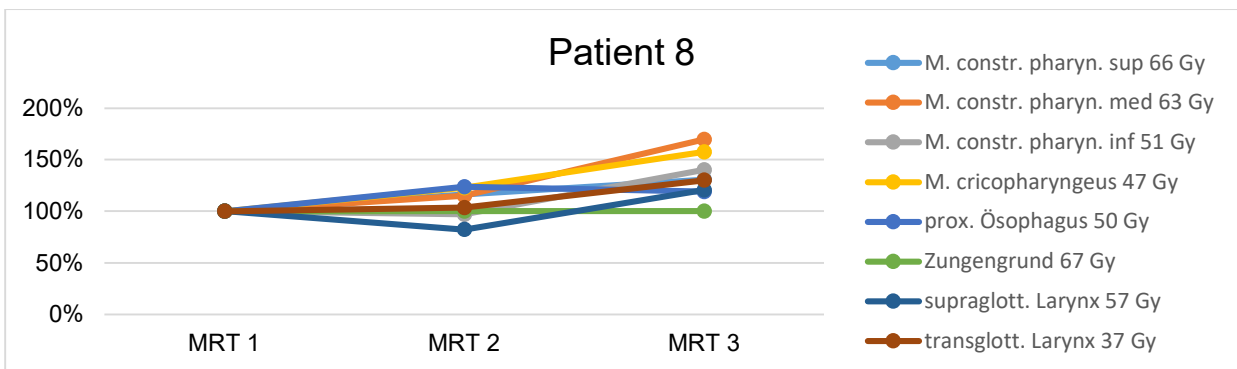


Abbildung 42: Volumenveränderung Patient 8

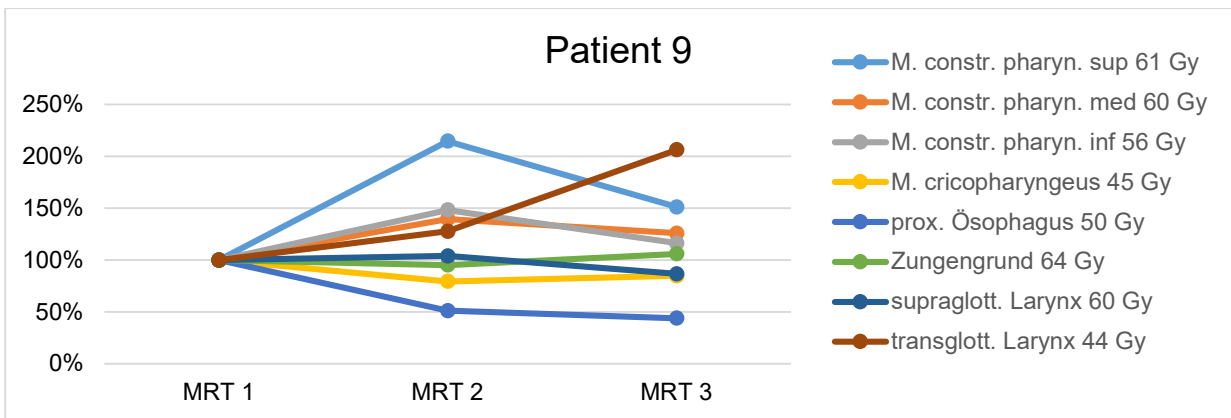


Abbildung 43: Volumenveränderung Patient 9

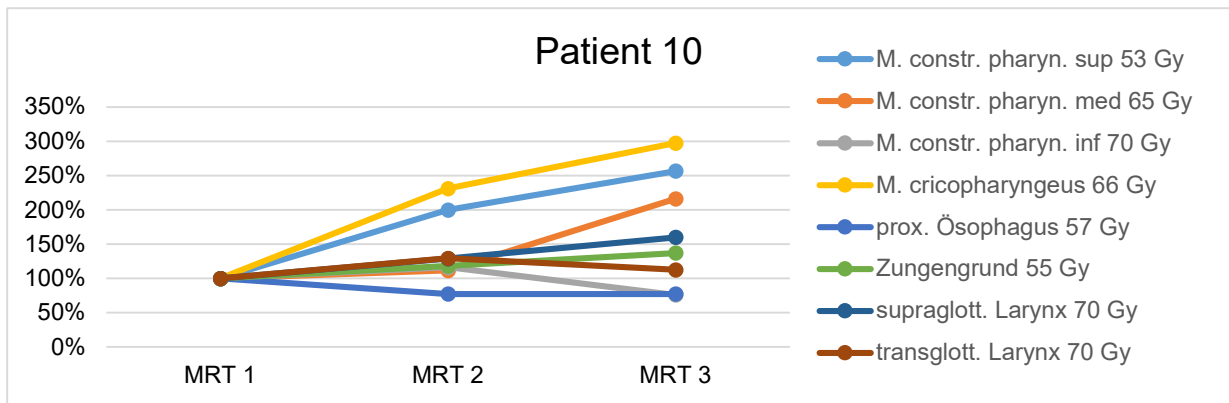


Abbildung 44: Volumenveränderung Patient 10

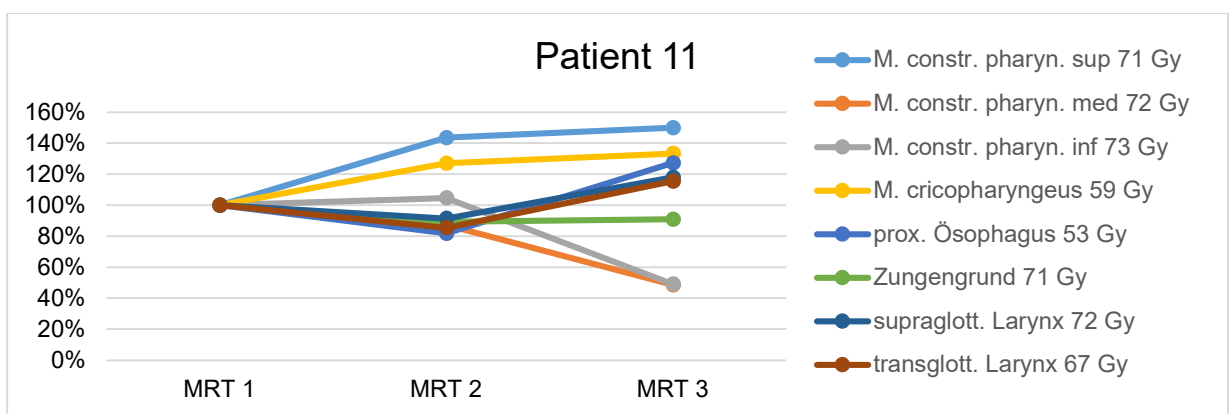


Abbildung 45: Volumenveränderung Patient 11

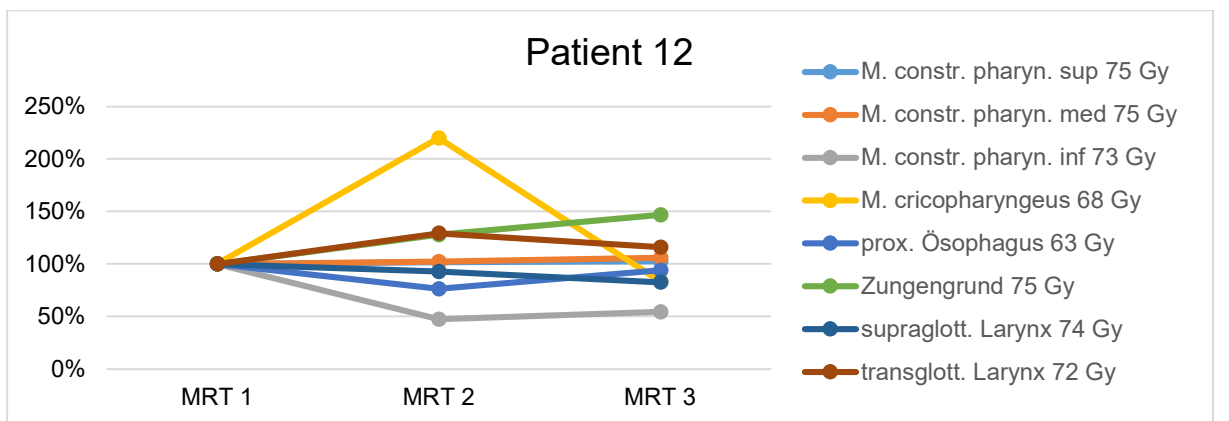


Abbildung 46: Volumenveränderung Patient 12

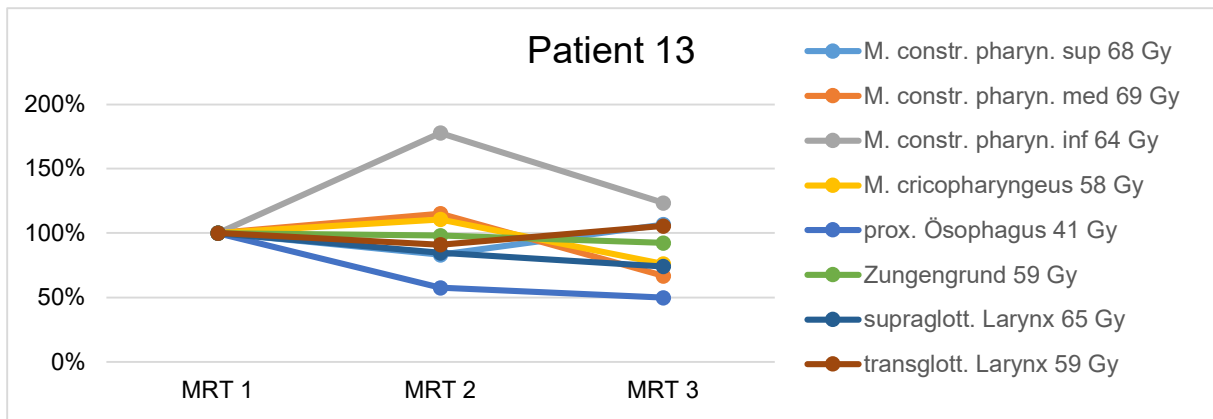


Abbildung 47: Volumenveränderung Patient 13

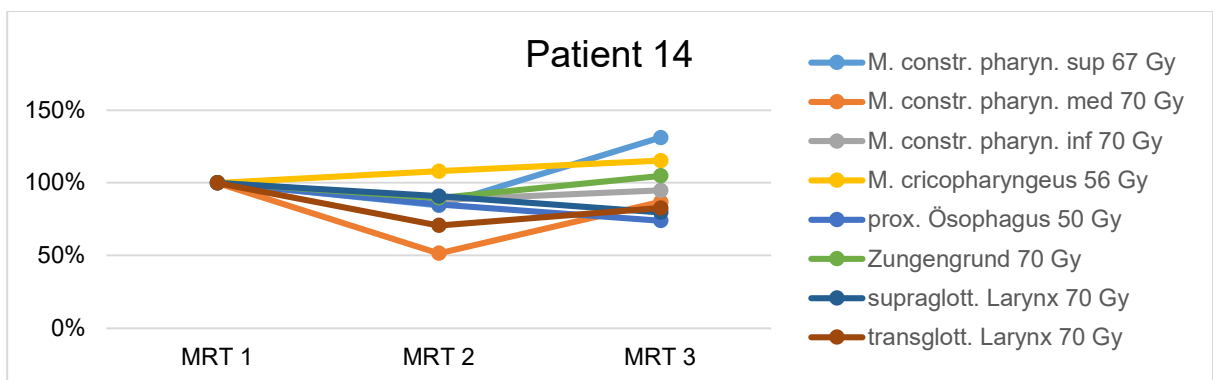


Abbildung 48: Volumenveränderung Patient 14

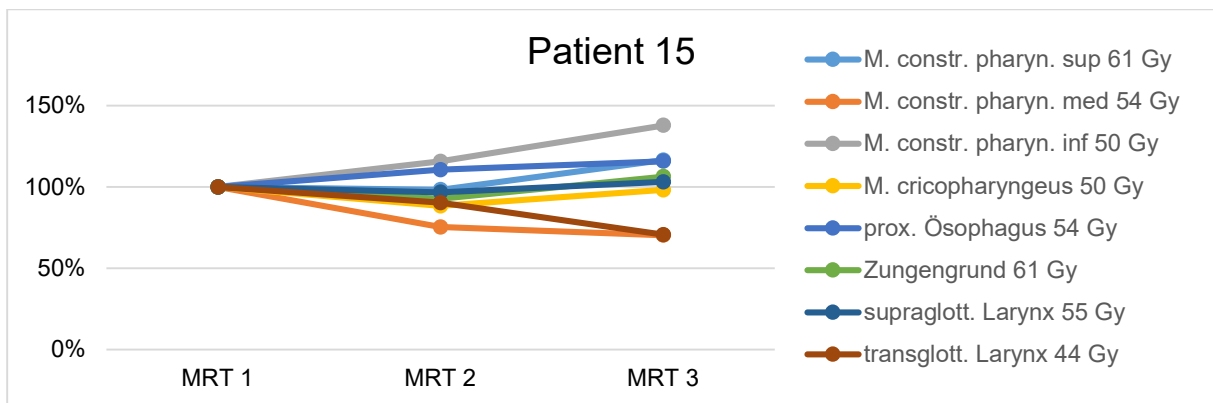


Abbildung 49: Volumenveränderung Patient 15

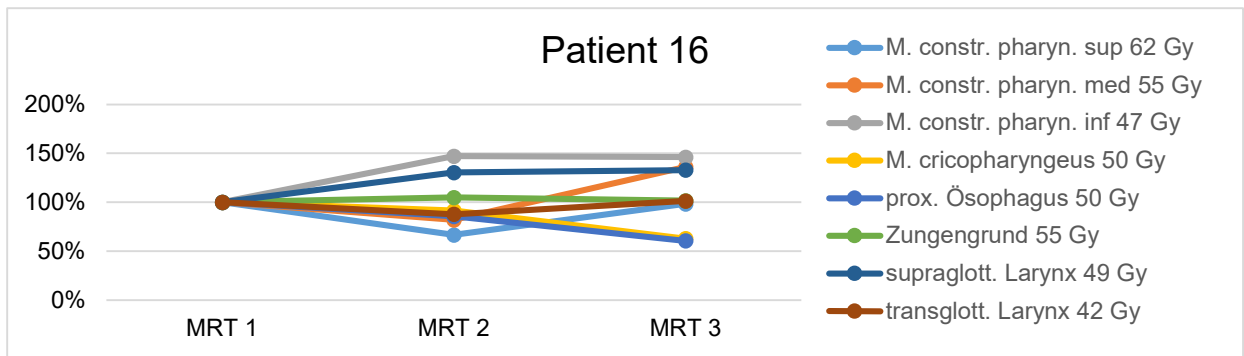


Abbildung 50: Volumenveränderung Patient 16

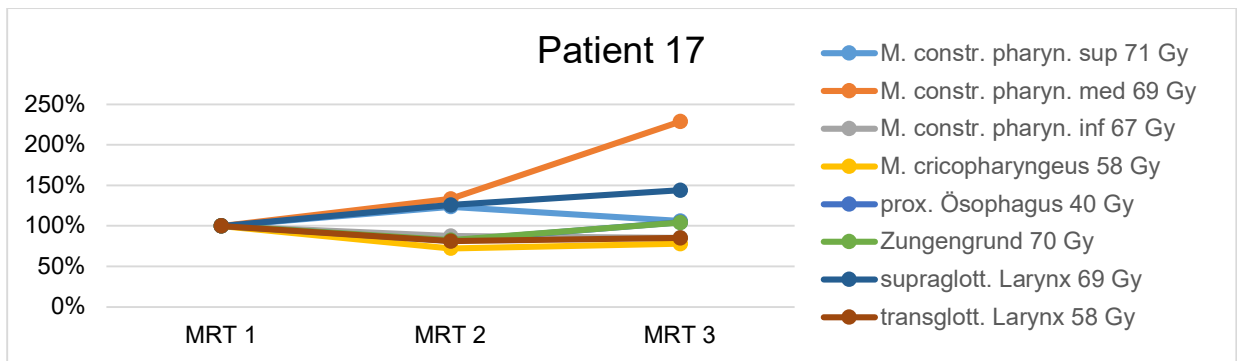


Abbildung 51: Volumenveränderung Patient 17

Streudiagramme der Dosis-Volumen-Beziehung der jeweiligen Risikostrukturen im zeitlichen Verlauf (Kapitel 3.3.1)

Die x-Achse zeigt die Dosis in Gray an und die y-Achse die Differenz der Volumenmessung zur Basismessung (MRT 1) vor der Bestrahlung.

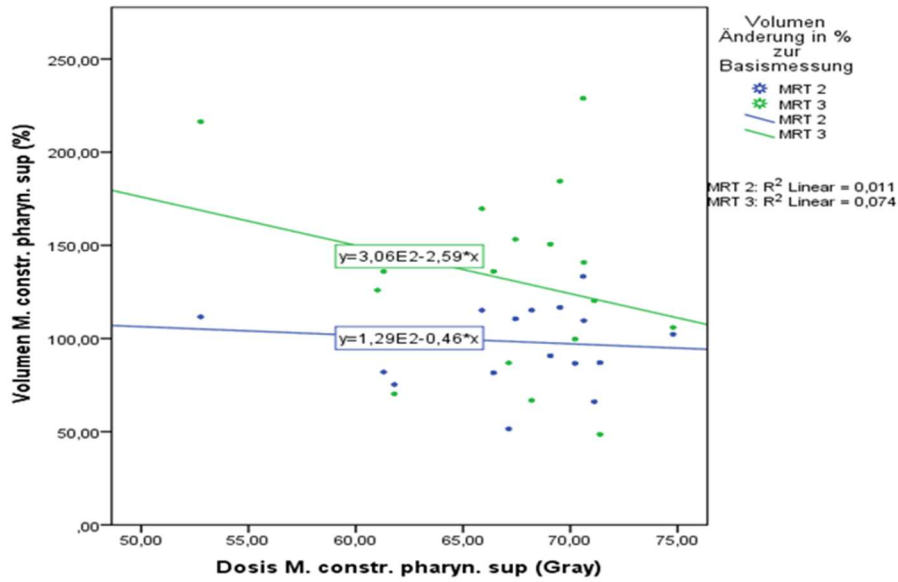


Abbildung 52: Streudiagramm M. constr. pharyn. sup.

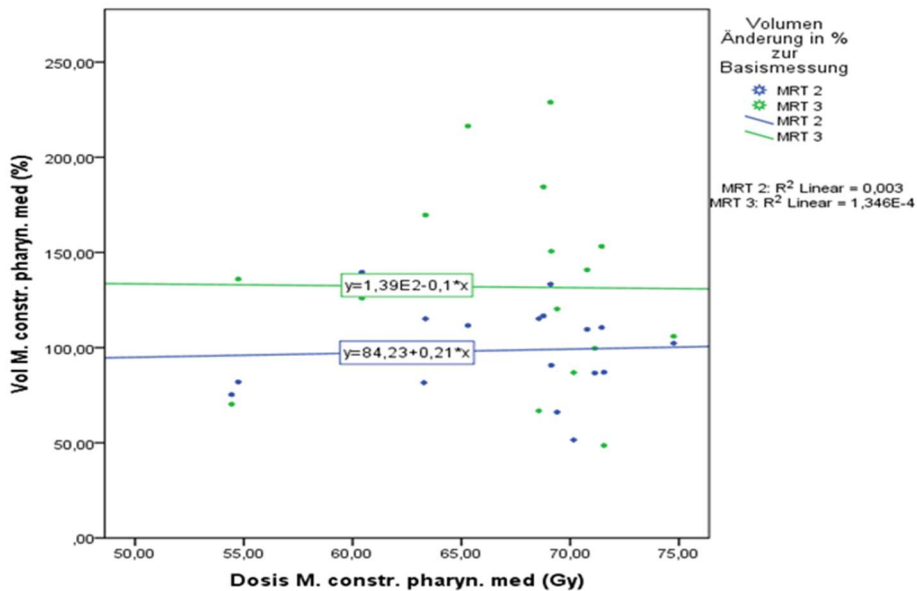


Abbildung 53: Streudiagramm M. constr. pharyn. med.

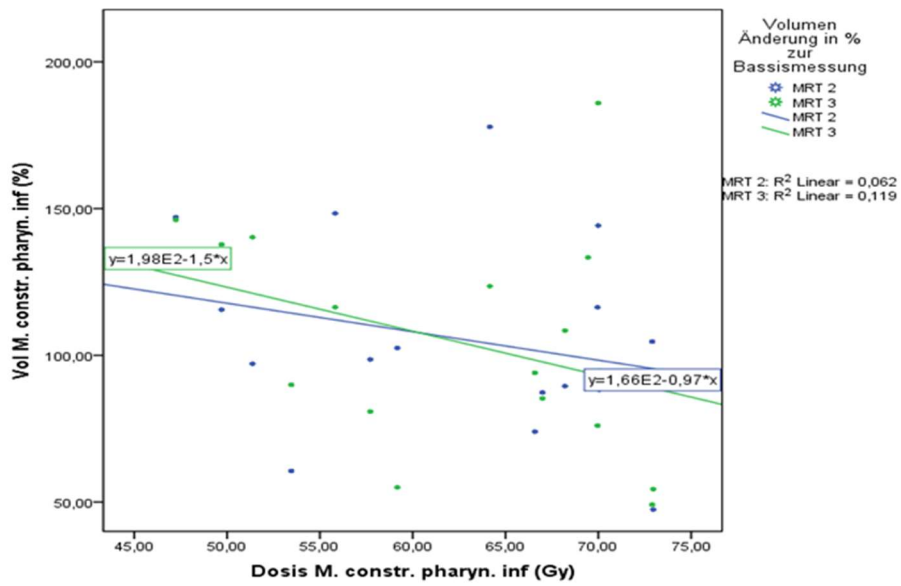


Abbildung 54: Streudiagramm M. constr. pharyn. inf.

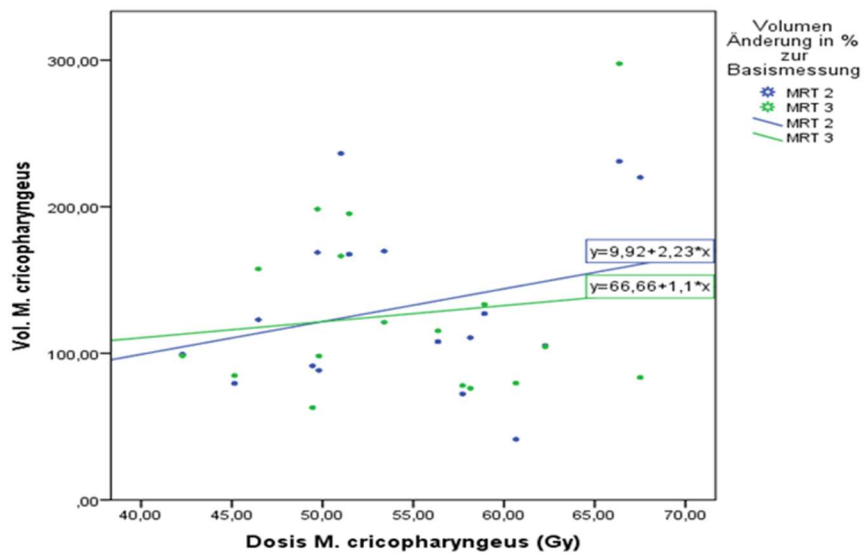


Abbildung 55: Streudiagramm M. cricopharyngeus

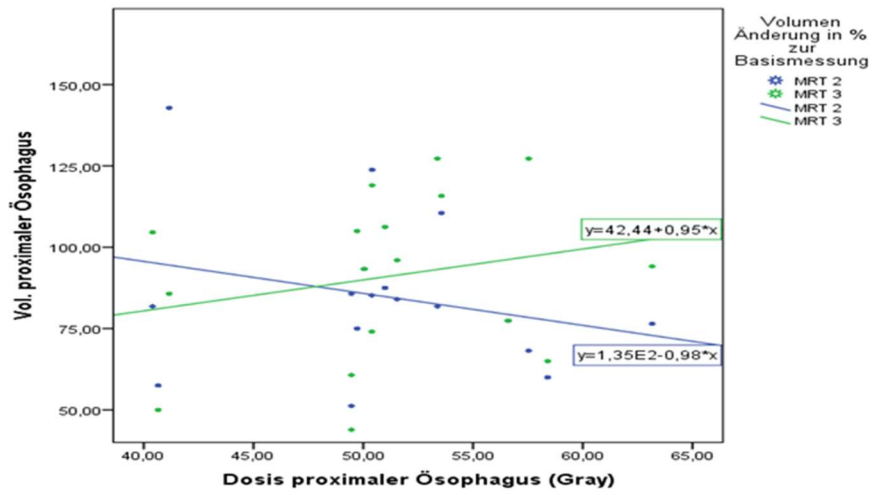


Abbildung 56: Streudiagramm proximaler Ösophagus

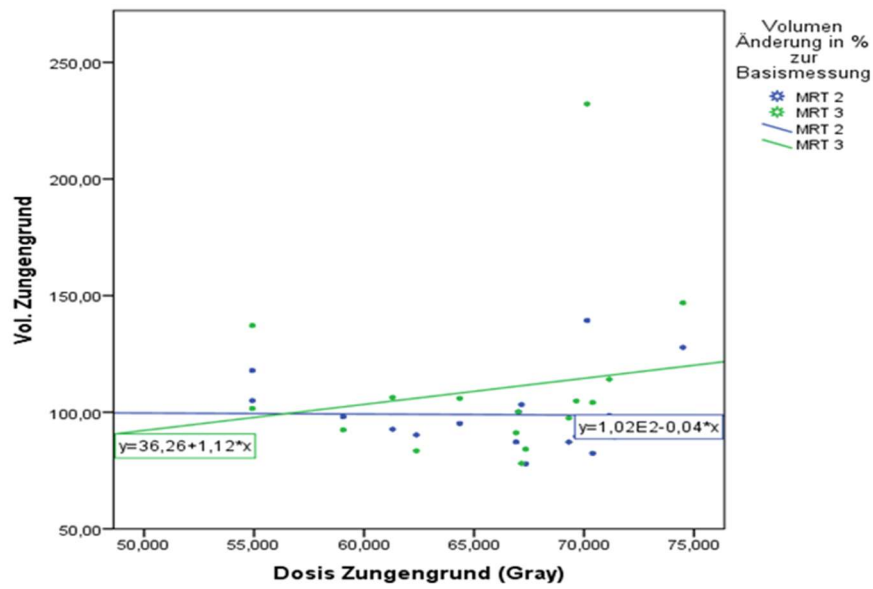


Abbildung 57: Streudiagramm Zungengrund

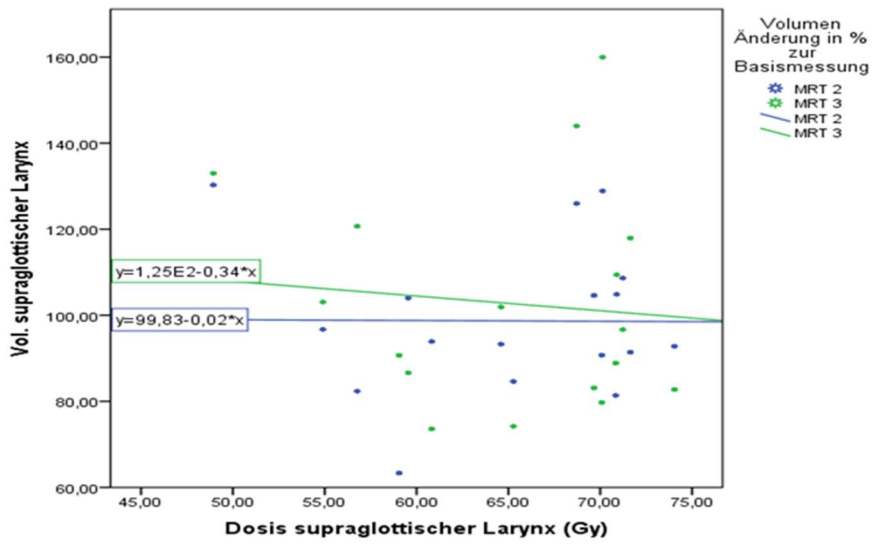


Abbildung 58: Streudiagramm supraglottischer Larynx

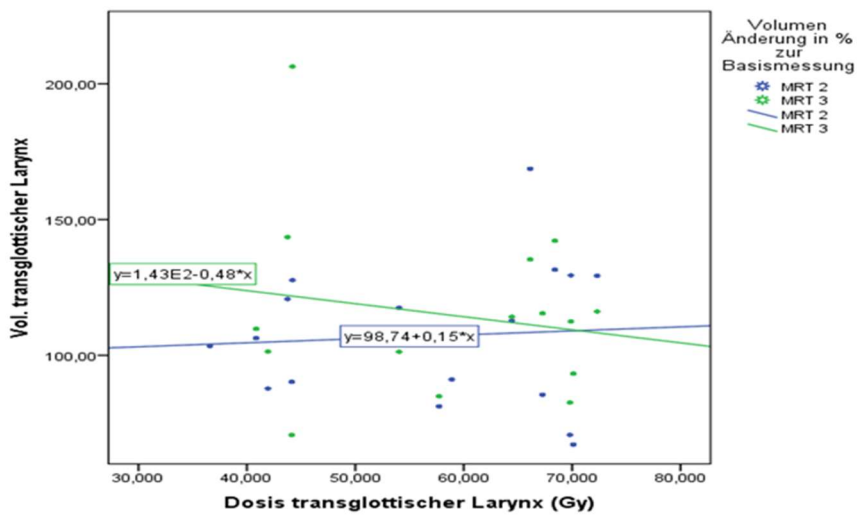


Abbildung 59: Streudiagramm transglottischer Larynx

**Nebenwirkungen der prospektiven Studie und der konsiliarischen Untersuchungen
(Kapitel 3.4.6)**

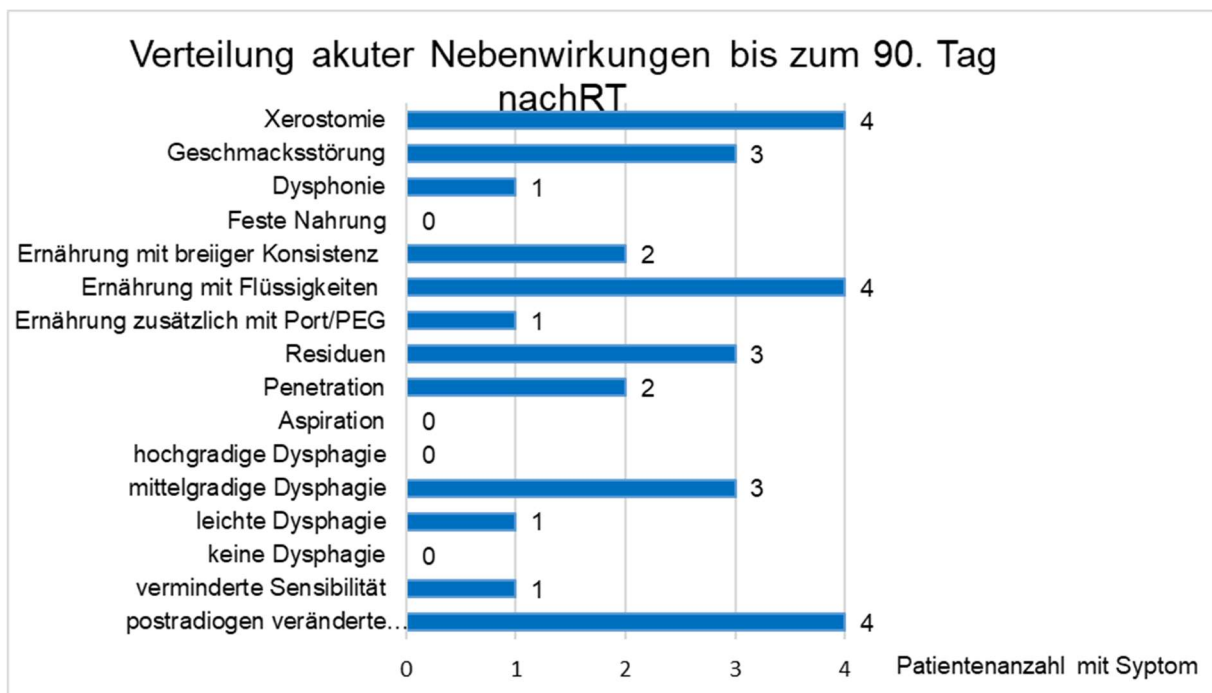


Abbildung 60: Nebenwirkungen während der RT und bis zu 90 Tage danach (insg. 4 Patienten)

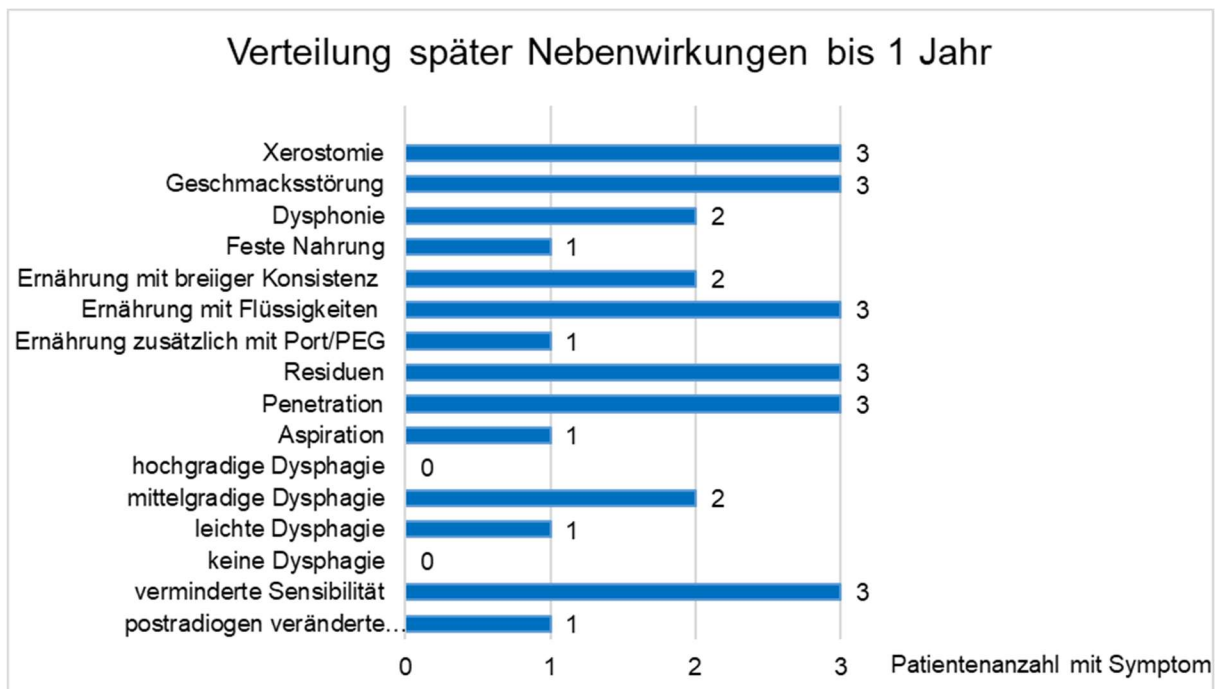


Abbildung 61: Nebenwirkungen ab dem 90. Tag bis zu einem Jahr (insg. 3 Patienten)

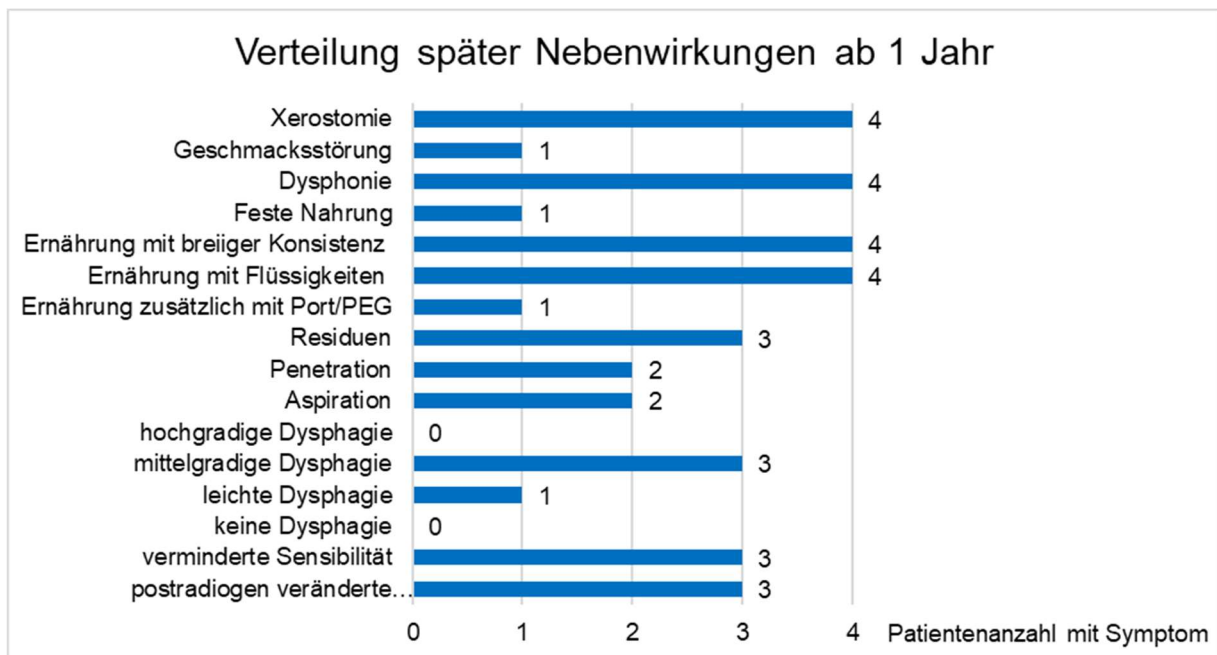


Abbildung 62: Nebenwirkungen ab 1 Jahr nach RT (insg. 4 Patienten)

9.4 Vorveröffentlichungen

- DEGRO 2016 Poster mit dem Titel: Relevanz der MR-Bildgebung während der Strahlentherapie in Bezug auf Tumorgeometrie und Veränderungen von Risikoorganen bei Patienten mit Karzinomen im HNO-Bereich
- ESTRO 2017 Poster mit dem Titel: MRI during radiotherapy: tumor geometry and changes in organs at risk for head-and-neck patients (abstract number E36-0093)
- Artikel in PLoS ONE September 2020 mit dem Titel: MRI- and CT-determined changes of dysphagia / aspiration-related structures (DARS) during and after radiotherapy (PLoS ONE 15(9): e0237501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237501>)

10 Lebenslauf

11 Danksagung

Besonders danke ich Frau Professor Dr. med. Stephanie E. Combs, Direktorin der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie für die Anleitung, die geduldige Unterstützung zur Fertigstellung der Dissertation sowie der Korrekturarbeit. Zusätzlich danke ich für das Bereitstellen von Bildmaterial zur Gestaltung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch der geschäftsführenden Oberärztin Frau Dr. med. Steffi Pigorsch für die Einführung in die klinikinternen Computersysteme, das Anleiten zum Konturieren der SWAORs sowie Ihre ausgesprochene Hilfsbereitschaft bei der Ausarbeitung und Veröffentlichung des Fachartikels sowie der Korrektur der Dissertation.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Dr. sc. hum. Kerstin A. Kessel für die Betreuung meiner Arbeit und dass sie mir stets bei allen Belangen mit Rat und Tat zur Seite stand sowie für ihre Hilfe beim Erstellen der Poster und der Korrektur der Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Frau Oberärztin Dr. med. Simone Graf und ihrem Team der Ambulanz für Phoniatrie und Pädaudiologie für die Hilfe, Unterstützung und Durchführung der Schluck- und Stimmuntersuchungen bedanken, ohne die der prospektive Teil der Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Prof. Dr. Fridtjof Nüsslin möchte ich herzlich für seine Unterstützung, freundlichen Anregungen und motivierenden Ideen danken.

Herrn Dr. med. Michal Devečka, Herrn Dr. med. Christoph Straube, Herrn Dr. rer. nat. Markus Oechsner sowie Frau Bahriye Erdogan möchte ich für ihre freundliche Hilfsbereitschaft danken.

Mein privater Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Mann für ihr Verständnis und ihre unermüdliche Unterstützung zur Fertigstellung dieser Dissertation.

12 Eidesstattliche Erklärung