

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische
Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Univer-
sität Mainz

Der Zusammenhang zwischen der Speichelfließrate und der mundge-
sundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach einer allogenen
Stammzelltransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marcel Fischer

aus Bad Soden am Taunus

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Ziele der Dissertation	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Ziele	2
2. Literaturdiskussion	3
2.1. Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation:	3
2.2 Allogene Stammzelltransplantation	4
2.3 Die Graft-versus-host-disease	6
2.4 Die Speichelfließrate	8
2.5 Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität	9
2.6 Psychische Belastung	11
2.7 Alkohol	12
2.8 Tabakkonsum	13
2.9 Die Mundhygiene	14
2.10 Tumormarker	14
3. Methoden	20
3.1 Rekrutierung und Patienten	20
3.2 Untersuchungen zu den Untersuchungszeitpunkten.....	20
3.3 Einmalige allgemeine Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt U1	21
3.4 Allgemeine Anamnese zu allen Untersuchungszeitpunkten.....	22
3.5 Spezielle Anamnese zu allen Untersuchungszeitpunkten.....	22
3.6 Beurteilung der Mundschleimhaut.....	22
3.7 Bestimmung der Speichelfließrate	23
3.8 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	24
3.9 Evaluation der psychischen Belastung.....	25
3.10 Erfassung der Tumormarker	26
3.11 Statistische Auswertung.....	26

4. Ergebnisse	28
4.1 Einmalige allgemeine Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt U1	28
4.2 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U1	30
4.3 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U2.....	33
4.4 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U3.....	37
4.5 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U4.....	41
4.6 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1 bis U4.....	44
4.7 Einflussfaktoren auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität.....	60
4.8 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität.....	61
4.9 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und psychischer Belastung	61
4.10 Der Zusammenhang zwischen mundgesundheitsbezogener Lebensqualität und psychischer Belastung	61
4.12 Die Tumormarker im Verlauf.....	62
5. Diskussion und Bewertung der Ergebnisse.....	66
5.1 Allgemeine Anamnese und Studienaufbau	66
5.2 Der Einfluss von Zahnersatz und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	66
5.3 Der Zusammenhang zwischen Alkohol und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung.....	66
5.4 Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung.....	67
5.5 Der Zusammenhang zwischen Mundhygiene und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung.....	68
5.6 Die Speichelfließrate	68
5.7 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung.....	69
5.8 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des OHIP-G14-Fragebogens	69
5.9 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und psychischer Belastung anhand des HADS-Fragebogens	70
5.10 Die Tumormarker	72

5.11 Limitierung der Studie	77
7. Literaturverzeichnis.....	80
8. Anhang.....	88
9. Danksagung.....	98
10. Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis:

AML:	Akute myeloische Leukämie
API:	Approximalraum- Plaque- Index
ATG:	Antithymozytenglobulin
Bzw:	Beziehungsweise
CML:	Chronisch myeloische Leukämie
FLAMSA:	Fludarabin/Amsakrin/Cytarabin
G- CSF:	granulocyte-colony stimulating factor
GvHD:	Graft- versus- host- disease
GvL:	Graft- versus- leukemia
Gy:	Gray
HADS- D:	Hospital Anxiety and Depression Scale- Deutsche Version
IgA:	Immunglobulin A
IGF1:	Insulin-like-growth-Factor 1
IGFBP3:	Insulin-like-growth-Factor-binding Protein
IL2:	Interleukin 2
IL2-R	Interleukin 2-Rezeptor
IL6:	Interleukin 6
IL8:	Interleukin 8
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
MHC:	major histocompatibility complex
MPS:	Myeloproliferatives Syndrom
MRD:	Minimal residual disease
MSH:	Mundschleimhaut
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphom
OHIP- G14:	Oral Health Impact Profile
RIC:	Reduced-intensity conditioning
SFR:	Speichelfließrate
sIL-2Ra:	löslicher Interleukin2-Rezeptor
TBI:	Total body irradiation

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Konzeptionelles Modell zu Mundgesundheit nach Locker [43].....	10
Abbildung 2: Konditionierungsschemata der Patienten.....	29
Abbildung 3: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U1	31
Abbildung 4: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U2.....	35
Abbildung 5: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U3.....	39
Abbildung 6: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U4.....	42
Abbildung 7: Vergleich des Alkoholkonsums von U1 bis U4.....	45
Abbildung 8: Vergleich der Mundhygiene zu den Untersuchungszeitpunkten.....	46
Abbildung 9: Vergleich der Ausprägung einer oralen GvHD von U1 bis U4.....	46
Abbildung 10: Verlauf der Speichelfließrate in ml/min zu den Untersuchungszeitpunkten.....	47
Abbildung 11: Verlauf OHIP-G14 zu den Untersuchungszeitpunkten	48
Abbildung 12: Verlauf Subscala "Funktionelle Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	49
Abbildung 13: Verlauf Subscala "Schmerzen" zu den Untersuchungszeitpunkten ...	49
Abbildung 14: Verlauf Subscala " Psychisches Unwohlsein" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	50
Abbildung 15: Verlauf Subscala "Physische Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	51
Abbildung 16: Verlauf Subscala "Psychische Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	51
Abbildung 17: Verlauf Subscala "Soziale Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	52
Abbildung 18: Verlauf Subscala "Benachteiligung/Behinderung" zu den Untersuchungszeitpunkten.....	53
Abbildung 19: Verlauf Angstskala (HADS) zu den Untersuchungszeitpunkten	54
Abbildung 20: Verlauf Depressionsskala (HADS) zu den Untersuchungszeitpunkten	54
Abbildung 21: Verlauf Ferritin-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten	55
Abbildung 22: Beta2-Mikroglobulin-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten	56
Abbildung 23: Verlauf IgA-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten	56
Abbildung 24: Verlauf löslicher Interleukin2-Rezeptor-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten.....	57

Abbildung 25: Verlauf IGF1-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten.....	58
Abbildung 26: Verlauf IGFBP3-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten.....	58
Abbildung 27: Verlauf Interleukin-6-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten	59
Abbildung 28: Verlauf Interleukin-8-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten	60

Tabelle 1: Einteilung der Speichelfließrate angelehnt an [27];	8
Tabelle 2: Untersuchungen zu den Untersuchungszeitpunkten	21
Tabelle 3: Beurteilung des Zahnstatus.....	21
Tabelle 4: Einteilung des API [71].....	22
Tabelle 5: Einteilung der GvHD anhand der Schubert Skala [120]	23
Tabelle 6: Normwerte für den OHIP-G-14, nach [124]	24
Tabelle 7: Normwerte der Tumormarker	26
Tabelle 8: Grunderkrankungen der Patienten absolut und prozentualer Anteil	28
Tabelle 9: API zu U1	30
Tabelle 10: API zu U2	34
Tabelle 11: API zu U3	38
Tabelle 12: API zu U4	41
Tabelle 13: Die Speichelfließrate im Verlauf	47

1. Einleitung und Ziele der Dissertation

1.1 Einleitung

Stammzelltransplantationen sind ein Meilenstein in der Medizingeschichte und erlauben eine Heilung von verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, die zuvor noch tödlich waren. Eine herausragende Stellung unter diesen Krankheiten hat dabei die Leukämie, insbesondere die akute myeloische Leukämie (AML), die die Mehrzahl der Leukämien im Erwachsenenalter ausmacht. Ca. 3,7 von 100.000 Einwohnern erkranken daran [1]. Diese Erkrankung des blutbildenden Systems wurde erstmals 1845 von Rudolph Virchow als eine Vermehrung weißer Zellen im Blut beschrieben. Seitdem wurden verschiedene Therapiemöglichkeiten für dieses Krankheitsbild erforscht, Chemotherapien zeigten dabei regelhaft Erfolge. Bei Patienten mit genetischen Veränderungen, die sich negativ auf die Prognose auswirken, kann zudem eine allogene Stammzelltransplantation erforderlich sein [1]. Auswirkungen dieser Therapie sollen in der vorliegenden Studie überprüft werden. Eine Stammzelltransplantation ist mit erheblichen Belastungen und Einschränkungen für den Patienten verbunden. Zu den Nebenwirkungen der Chemotherapie und der Stammzelltransplantation zählen u.a. Entzündungen der Schleimhäute (Mukositis), die Graft-vs.-Host-Erkrankung (GvHD) (akut vs. chronisch) und Infektionen (Pilzbefall, Pneumonie). Bei all diesen Komplikationen ist in der Regel auch der Mund betroffen. Die Auswirkungen sind vielfältig und reichen von einer leichten Verminderung der Speichelfließrate (SFR) bis zum vollkommenen Verlust der Speichelproduktion, von einer leichten Reizung der Mundschleimhäute bis zu einer vollständigen Mukositis und von leichten Einschränkungen der Mundöffnung bis zu einer fulminanten oralen Versteifung (Sklerose). Die Verminderung der Speichelfließrate spielt dabei eine Schlüsselrolle, die nun genauer untersucht werden soll. Dabei stehen die Auswirkungen einer verminderten Speichelfließrate auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und die Psyche der Patienten im Mittelpunkt der Studie.

Die Speichelfließrate lässt sich unter anderem mit der sogenannten „Spuckmethode“ messen, bei der die Patienten fünf Minuten Speichel in ein Messröhrchen spucken. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich beispielsweise mit dem Oral Health Impact Profile (OHIP) Fragebogen ermitteln. Die Auswirkungen dieser Therapie

auf die Psyche der Patienten werden mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ermittelt.

Für die vorliegende Studie wurden die Patienten vor ihrer Stammzelltransplantation, sowie 100, 200 und 365 Tage nach der Transplantation untersucht. Insgesamt nahmen 70 Patienten an der Studie teil.

1.2 Ziele

Hauptfragestellung:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation?

Nebenfragestellungen:

1. Ändert sich die Speichelfließrate der Patienten im Verlauf von vor der allogenen Stammzelltransplantation bis 365 Tage danach?
2. Welche weiteren Einflussfaktoren auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation?
3. Wie verändern sich die Tumormarker Ferritin, IgA, beta2-Mikroglobulin, Interleukin 6 & 8, Insulin-like-growth-factor-1 (IGF1) und Insulin-like-growth-factor-binding-protein (IGFBP3) im ersten Jahr nach einer Stammzelltransplantation und existiert ein Zusammenhang zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität?

2. Literaturdiskussion

2.1. Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation:

Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation besteht vor allem bei verschiedenen Leukämieformen und myelodysplastischen Syndromen. Besonders hervorzuheben ist dabei die akute myeloische Leukämie (AML), die die häufigste Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation darstellt. Eine adäquate Behandlung ist notwendig, da diese Neoplasie des blutbildenden Systems unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führt [2]. Die Gesamthäufigkeit liegt bei 3,7/100.000 Patienten [3]. Die von der AML verursachten Symptome sind fast alle durch die Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks zu erklären. Es kommt zu einer Anämie, die wiederum durch eine verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes Schwäche und Müdigkeit mit sich bringt. Durch die verminderte Thrombopoese werden weniger Thrombozyten gebildet, es kann zu diversen Blutungen oder Blutungszeichen (Petechien oder lange andauernde Blutungen) kommen. Bei einem Großteil der Patienten kommt es zu einer Leukozytose. Diese kann bei Leukozytenzahlen über 100.000/ul zur Leukostase führen, dem Verkleben von Leukozyten im Blutgefäßsystem, was wiederum die Bildung von Thromben und deren Ausschwemmung begünstigt. Im schlimmsten Fall kann dies zu einer Embolie führen. Unabhängig davon kommt es bei fast jeder AML zu einem Ausschwemmen von Blasten in die Blutbahn, was somit ein diagnostisches Kriterium für die AML darstellt. Leukopenien sind seltener, aber auch möglich. [1].

Um eine zuverlässige Diagnose zu sichern, werden bei dem Patienten neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung ein Blutbild inklusive Differentialblutbild, eine Knochenmarkbiopsie inklusive Zytologie und -zytochemie, eine Immunphänotypisierung, eine zytogenetische Untersuchung und eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Daneben erfolgt eine weiterführende Diagnostik zum körperlichen Zustand des Patienten, bestehend aus einer Evaluierung des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten, EKG, Herz-Echo, Lungenfunktion, Röntgen-Thorax, kompletter klinischer Chemie, einer Hepatitis und HIV-Serologie und einer HLA-Diagnostik inklusive CMV-Serologie [4].

Die AML wird grundsätzlich nach der molekulargenetischen Mutation eingeteilt. Dabei ist die geläufigste Klassifizierung die der World Health Organisation (WHO). Die ehemalige FAB-Klassifikation, die eher morphologische Kriterien berücksichtigte, ist weniger objektiv und reproduzierbar. Dabei hat vor allem der molekulargenetische Hintergrund der Erkrankung einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose [5].

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der AML gehören u.a. die akute lymphatische Leukämie, akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit, Virusinfektion (v.a. HIV, VMC, EBV), Vitamin B12/Folsäure – Mangelanämien, myelodysplastische Syndrome und die aplastische Anämie [1].

Grundsätzlich besteht die Therapie der AML aus der Induktionstherapie, der post-Remissionstherapie und gegebenenfalls einer Rezidivtherapie.

In der Induktionsphase geht es darum, eine Komplettremission zu erlangen, die dann in der Postremissionsphase stabilisiert werden soll. Unter einer Remission versteht man dabei den Rückgang der leukämischen Blasten unter die Nachweisgrenze, so dass es im Blut und im Knochenmark keinerlei Anzeichen für eine Leukämie mehr gibt. Die Induktionsphase wird in der Regel nach dem 3+7 Zyklus durchgeführt. Die Zahlen stehen dabei für die Tage in denen der Patient ein bestimmtes Chemotherapeutikum erhält. Dieses Schema beginnt mit der 3-tägigen Gabe eines Anthrazyklins, worauf eine 7-tägige Gabe von Cytarabin folgt. Gelingt die erst- Induktionstherapie, folgt eine zweite Induktionstherapie. Je nach Risikoprofil des Patienten erfolgt dann in der Postremissionstherapie eine Chemokonsolidierung beispielsweise mittels Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation.

Eine Remissionskontrolle wird in der Regel zwei Wochen nach Beginn der Induktionstherapie, nach Ende der Induktionstherapie, vor Beginn der Konsolidierungstherapie und nach Beendigung der Postremissionstherapie durchgeführt.

Die Nachsorge erfolgt, unabhängig von der Therapieform, durch regelmäßige Blutbildkontrollen alle ein bis drei Monate und regelmäßigen Knochenmarkspunktionen [4].

2.2 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Therapie, bei der hämatopoetische Stammzellen eines gesunden Spenders in einen erkrankten Patienten transplantiert werden. Die Indikation dafür hängt von zahlreichen Faktoren ab, grundsätzlich ist sie

jedoch immer dann indiziert, wenn sie eine bessere Prognose als die alleinige Chemotherapie hat [6].

Eine Stammzelltransplantation besteht prinzipiell aus drei Phasen: der Konditionierung, der eigentlichen Transplantation und der Aplasiephase.

Bei der sogenannten Konditionierung handelt es sich um die Vorbereitung der späteren Transplantation, bei der das Immunsystem und die Blutbildung weitgehend ausgeschaltet werden sollen. Man kann dabei zwischen drei Formen unterscheiden: die myeloablative Konditionierung (MA), bei der das patienteneigene Knochenmark irreversibel geschädigt bzw. zerstört wird, die nicht-myeloablative Konditionierung (NMA), bei der das patienteneigene Knochenmark überleben kann und die intensitätsreduzierten Konditionierungen (RIC), eine Gruppe verschiedener Konditionierungsschemata, die sich in ihrer Intensität stark unterscheiden [7].

Bei der myeloablativen Konditionierung kommen in der Regel eine Radiochemotherapie aus Cyclophosphamid (120mg/kg) und eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) (10-15Gy) bzw. Busulfan (16mg/kg) in Kombination mit Cyclophosphamid (120mg/kg) zum Einsatz [7]. Es wird dabei immer weiter versucht, durch geringere Dosen der Chemotherapeutika die Toxizität zu vermindern. Bei älteren Patienten mit Ko-Morbiditäten stellt dabei das weniger toxische Fludarabin eine gute Alternative dar [8]. Zusätzliche eingesetzte Substanzen sind Melphalan, Thiopetha, Etoposid und Dimethylbusulfan. Je stärker die myeloablative Therapie ist, desto besser können die Spenderzellen anwachsen, jedoch steigt auch das Risiko für eine GvHD und andere Nebenwirkungen. Die Zahl der Nebenwirkungen und der damit verbundenen Mortalität steigt mit dem Patientenalter, sodass eine myeloablative Therapie eher jüngeren Patienten vorbehalten bleibt [7].

Bei der NMA werden teils die gleichen Chemotherapeutika wie bei der myeloablativen Therapie in geringerer Dosierung und teils andere Chemotherapeutika verwendet. Bei der NMA ist so die Zytopenie geringer ausgeprägt als bei der MA, somit ist die Konditionierung nur immunoablativ, nicht myeloablativ. Dies ermöglicht ein leichteres Heranwachsen der Spenderzellen. Es ist dabei eine höhere Anzahl an Spenderzellen und eine Unterstützung der Spenderstammzellen durch Wachstumsfaktoren notwendig [9]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer akuten GvHD ist geringer und erfolgt später, die Inzidenz einer chronischer GvHD unterscheidet sich dagegen nicht [10].

Eine Mischung zwischen MA und NMA bilden die intensitätsreduzierten Konditionierungen. Eine intensitätsreduzierte Konditionierung ist nach den „Champlin Kriterien“ eine Konditionierung, bei der keine Unterstützung der Spenderstammzellen durch Wachstumsfaktoren notwendig und die Hämatotoxizität geringer ausgeprägt ist [11]. Unterschiede zwischen MA und RIC zeigen sich in der Rezidivrate: Während die 3-Jahres-Rezidivrate bei der RIC höher als bei der MA ist, ist bei der MA die nicht-rezidivbezogene-Mortalität höher. Diese Risiken gleichen sich aus, sodass das 3-Jahres-Überleben beider Konditionierungsarten gleich ist. Durch die geringere Rezidivrate bei der MA wählt man bei jüngeren Patienten häufiger die MA, während ältere Patienten von einer RIC profitieren [12].

Obwohl die Transplantation an sich ein technisch relativ simpler Vorgang ist, stellt die Vorbereitung, die Überwachung des Patienten und die Hygienevorrichtungen große Anforderungen an das Krankenhaus. Um einen hohen Standard zu gewährleisten wurde das JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT)

- Qualitätsmanagement an Kliniken geschaffen, die Stammzelltransplantationen durchführen [13]. Dazu gehören unter anderem eine Mindestanzahl an Transplantationen pro Jahr, eine bestimmte personelle und räumliche Ausstattung, standardisierte Ablaufpläne und ein funktionierendes Qualitätsmanagement [14].

2.3 Die Graft-versus-host-disease

Die Graft-versus-host-disease (GvHD) ist eine der gefürchtetsten Nebenwirkung einer allogenen Stammzelltransplantation. Diese Erkrankung kann verschiedenste Symptome an Haut, Schleimhaut, Lunge, Leber und anderen Organen auslösen [15]. Man unterscheidet die akute GvHD (aGvHD) von der chronischen GvHD (cGvHD). Nach der klassischen Definition endet die aGvHD an Tag 100 nach der allogenen Stammzelltransplantation, die cGvHD beginnt ab diesem Tag. Diese Definition wird aber zunehmend durch eine Unterscheidung anhand der unterschiedlichen Symptome von akuter und chronischer GvHD ersetzt. Das Risiko, eine GvHD zu entwickeln hängt hauptsächlich von den HLA-Übereinstimmungen zwischen Patient und Spender, dem Alter des Patienten und der Vorbehandlung des Patienten ab [16]. Die Pathophysiologie der akuten GvHD erklärt sich nach aktuellen Erkenntnissen durch eine Aktivierung der Spenderimmunzellen durch Oberflächenantigene des Empfängers. Dabei kommt

es zunächst zu einer Aktivierung Antigen-präsentierender-Zellen (APC) des Empfängers durch geschädigte oder pathologische Oberflächen, wie zum Beispiel Lipopolysacchariden. Diese APC werden von den Spender T-Zellen erkannt und führen so zu einer Zytokinfreisetzung. Diese Zytokine aktivieren andere Immunzellen, was letztendlich zu einer GvHD und einer Entzündungsreaktion führt [17]. Entscheidend für die Entstehung einer GvHD ist demzufolge die geringe Übereinstimmung von Oberflächenmerkmalen der Spender und Empfänger Zellen, den HLA-Proteinen. Je höher diese Übereinstimmung besteht, desto geringer ist das Risiko eine GvHD zu entwickeln. Genauso ist bekannt, dass es bestimmte HLA-Unstimmigkeiten gibt, die mit einem höheren Risiko und einem schlechteren Outcome assoziiert sind [17]. Die akute GvHD betrifft v.a. Haut, Leber und den Gastrointestinaltrakt. Die Einteilung des Schweregrades geht von Grad I – IV und richtet sich dabei hauptsächlich nach dem klinischen Status und der Organbeteiligung [18]. Der Schweregrad der GvHD hat einen sehr großen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Während ohne GvHD das leukämiefreie Überleben ca. 45 % beträgt, überleben bei Grad IV der GvHD 7 %. [19].

Die chronische GvHD hat vor allem eine autoimmune Genese. Es kommt zu veränderten Toleranzmechanismen, die v.a. durch reaktive B- und T-Zellen entstehen. Hinzu kommen chronische Entzündungsreaktionen in Verbindung mit einer Fibrosierung, die zu einer Endorganfehlfunktion führen kann. Es kann zusätzlich zu einer Beteiligung von Thymus und Knochenmark kommen, was wiederum zu einer verminderten Bildung von B- und T-Zellen sowie zu einer gestörten T-Zell-Selektion führt. Bei der chronischen GvHD sind in der Regel vorrangig die Haut, die Mundschleimhaut (inkl. Speicheldrüsen), das Genital, die Leber, der Darm und die Lunge betroffen. Grundsätzlich können aber alle Organe betroffen sein [20]. Nach dem National Institutes of Health Consensus Development Project gehören zu einer chronischen GvHD lichenoid Veränderung, charakterisiert durch helle, hyperkeratotische Streifen auf der Mundschleimhaut, welche hauptsächlich auf der Wange und auf der Zunge auftreten. Diese Veränderungen sind häufig von Erythemen und Ulzerationen der Mundschleimhaut begleitet, welche für die Diagnose nicht relevant sind. Auch eine Leukoplakie, eine einzelne hyperkeratotische Veränderung, ist kein Diagnosekriterium. Weitere Symptome einer GvHD im Mund können Mundtrockenheit (Xerostomie), Mucozelen, orale Sklerose oder auch orale Infektionen wie Herpes Zoster sein [21]. In der vorliegenden klinischen

Studie sollen die Auswirkungen der allogenen Stammzelltransplantation auf die Mundschleimhaut untersucht werden. Die klinischen Auswirkungen einer GvHD auf die orale Mukosa lassen sich anhand der Schubert-Skala einteilen, welche dabei lichenoiden Veränderungen, Keratosen, Erytheme und Mucozelen berücksichtigt [22]. Patienten, die an einer akuten oder chronischen GvHD leiden, haben dabei regelmäßig eine verminderte Speichelfließrate [23-25]. Das Vorhandensein einer GvHD ist mit einer Verschlechterung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert [26].

2.4 Die Speichelfließrate

Die Speichelfließrate beschreibt die Menge an produziertem Speichel pro Zeiteinheit. Die Einflüsse auf den Speichelfluss sind vielfältig. Besonders hervorzuheben ist in dieser Studie der negative Einfluss einer Chemotherapie auf die Speichelfließrate. Da Chemotherapeutika vor allem sich schnell teilende Zellen angreifen, wird Drüsengewebe besonders geschädigt. So kommt es in Folge von Chemotherapeutika regelhaft zu einer Verminderung der Speichelfließrate. Die Verringerung der Speichelfließrate (Hyposalivation) kann dabei in 4 Grade eingeteilt werden [27], die in Tabelle 1 dargestellt werden sollen:

Grad 0	Normale Salivation
Grad I	0,1- 0,25ml/min
Grad II	< 0,1ml/min
Grad III	Kein Speichelfluss

Tabelle 1: Einteilung der Speichelfließrate angelehnt an [27];

Eine Verringerung der Speichelfließrate ist ein wichtiger Einflussfaktor für eine Mukositis und die damit verbundenen Komplikationen [28]. Auch wenn die genaue Entstehung einer Mukositis nach einer Chemotherapie nicht endgültig geklärt ist, konnte gezeigt werden, dass sich verschiedene systemisch gegebene Chemotherapeutika auch im Speichel wiederfinden lassen. Eine direkte Schädigung der Schleimhaut durch Chemotherapeutika kann somit nicht ausgeschlossen werden. Auch eine Verminderung von diversen Proteinen, Cytokinen und Antikörpern im Speichel konnte nachgewiesen werden. Unter Methothrexat konnte an Ratten eine Verringerung des Volumens der Ohrspeicheldrüse festgestellt werden, eine direkte Auswirkung auf die Menge des produzierten Speichels ist also wahrscheinlich [29]. Auch Patientinnen mit

Brustkrebs, die sich einer Chemotherapie unterzogen, wiesen eine signifikante Verringerung der Speichelfließrate auf [30]. Ebenso konnte an Patienten, die mit einer Chemotherapie aus 5-Fluoruracil behandelt wurden, eine Assoziation zwischen einer verminderten Speichelfließrate und Mukositis nachgewiesen werden [31]. Eine Abnahme der Speichelfließrate nach einer allogenen Stammzelltransplantation konnte in einem Review von van Leeuwen et al. im Sommer 2019 bestätigt werden [32]. Dabei scheint die Abnahme und die darauffolgende Normalisierung der Speichelfließrate von der Entwicklung einer GvHD abzuhängen [33]. Eine signifikante Abnahme um Tag 100 der Stammzelltransplantation konnte nachgewiesen werden [34]. Es scheint dabei eine Erholung der Speichelfließrate bis zu einem Jahr nach der Stammzelltransplantation zu geben [32].

Eine zu niedrige Speichelfließrate kann für die Patienten zu verschiedenen Symptomen, wie zum Beispiel ein Brennen der Zunge, Zahnfleischbluten, eine rissige Mundschleimhaut, ein metallischer Geschmack im Mund, ein latentes Durstgefühl, Taubheitsgefühle sowie Probleme beim Schlucken oder Sprechen führen [35]. Eine Studie an Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom, die ebenfalls regelhaft an Mundtrockenheit leiden konnte zudem einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Speichelfließrate und Einschränkungen im Geschmacks- bzw. Geruchssein zeigen [36]. Auch ein verstärkter Mundgeruch konnte in Verbindung mit einer reduzierten Speichelfließrate nachgewiesen werden.

2.5 Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibt „das subjektive Erleben der Mundgesundheit durch den Patienten selbst“ [37]. Sie liefert dadurch wichtige Hinweise auf potentielle Erkrankungen im Mundbereich, die durch die Patienten detektiert werden. Um ein subjektives Empfinden der Patienten validier- und vergleichbar zu machen braucht es eine Screening-Tool, dass das subjektive Empfinden der Patienten objektivierbar zu machen. Dazu existieren verschiedene Fragebögen [38], wie zum Beispiel „The Social Impacts of Dental Disease“-Fragebogen [39], der „Oral Health and Sickness Impact Profile“- Fragebogen [40], den „Geriatric Oral Health Assessment Index“-Fragebogen [41], den „Dental Impact Profile“-Fragebogen [42] und den „Oral Health Impact Profile“ Fragebogen [43].

Für die klinische Praktikabilität ist ein Fragebogen notwendig, der mit möglichst wenig Fragen alle Dimensionen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität abdeckt und dabei valide und reliabel bleibt. In Deutschland hat sich dabei der „Oral Health Impact Profile“ (OHIP)-Fragebogen etabliert.

Der OHIP-Fragebogen wurde entwickelt, um ein valides Instrument zur Untersuchung des sozialen Einflusses der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität auf die Patienten zu erhalten [43].

Dieser Fragebogen wurde in Australien entwickelt und hatte Ursprünglich 49 Items [43]. In der Praxis werden in Deutschland übersetzte und verkürzte Fragebögen verwendet, die ebenso wissenschaftlich evaluiert sind [44].

Der Fragebogen basiert auf dem konzeptionellem Mundgesundheitsmodell von Locker (Abbildung 1) [45, 46].

Dieses Modell beruht auf der Annahme, dass eine Erkrankung im Mund zu fünf sich gegenseitig beeinflussenden Aspekten dieser Erkrankung führt.

Eine Krankheit resultiert dabei in einer Beeinträchtigung, die einerseits zu einer funktionalen Beeinträchtigung (z.B. Bewegungseinschränkung durch Schmerzen) und andererseits zu Unbehagen und Schmerz führt. Diese Aspekte begünstigen letztendlich eine physische, psychische oder soziale Belastung, was schlussendlich einer Einschränkung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

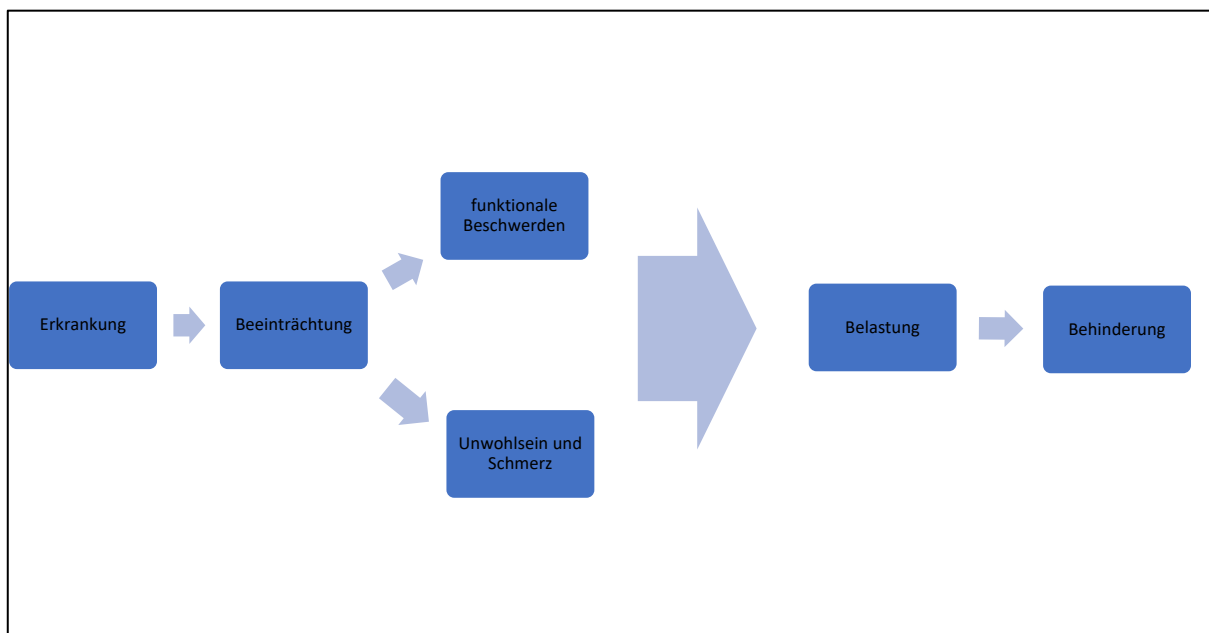


Abbildung 1: Konzeptionelles Modell zu Mundgesundheit nach Locker [43]

Der OHIP-Fragebogen orientiert sich an sieben Dimensionen, die in der verwendeten Form an je zwei Frage evaluiert werden:

1. Funktionelle Einschränkung
2. Schmerzen
3. Psychisches Unwohlsein/Unbehagen
4. Physische Beeinträchtigung
5. Psychische Beeinträchtigung
6. Soziale Beeinträchtigung
7. Benachteiligung/Behinderung

In früheren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie bei Leukämie und der Mundgesundheit mittels des OHIP festgestellt werden. Dabei klagten die Patienten vor allem über Geschmacksveränderungen, Unwohlsein beim Essen und Stress in diesem Zusammenhang [47]. Mit Hilfe des OHIP-Fragebogens konnte eine Beeinträchtigung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer allogenen Stammzelltransplantation nachgewiesen werden [48]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die orale Mundgesundheit bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation mehr Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität hat als bei Menschen ohne allogene Stammzelltransplantation [49]. In Zusammenhang mit dem Sjögren-Syndrom, bei dem es zu einer Verringerung der Speichelfließrate kommt [50], konnte gezeigt werden, dass der OHIP-Fragebogen valide Ergebnisse einer Verminderung der Lebensqualität bei erniedrigter Speichelfließrate liefert [51].

2.6 Psychische Belastung

Um einen Eindruck der psychischen Belastung einer Stammzelltransplantation und der damit verbundenen Auswirkungen auf die Mundgesundheit der Patienten zu erhalten wurde der HADS-Fragebogen verwendet. Der HADS-Fragebogen ist eine validierte Methode zur Erfassung von Depressionen und Angststörungen bei Patienten im Krankenhaus [52]. Es eignet sich dabei jedoch nur als Screening-Tool, eine Diagnose ist damit nicht möglich [53]. Durch Auswertungen des HADS konnte gezeigt werden, dass eine Stammzelltransplantation großen Einfluss auf die Lebensqualität hat [54]. Dabei

gibt es große Unterschiede zwischen den Patienten. Dies hängt vor allem mit dem mentalen Status der Patienten und den damit verbundenen verschiedenen Herangehensweisen an das Thema Transplantation und Angst zusammen [55]. Dabei weisen Patienten mit einem starken „Kampfgeist“ und der Neigung, sich weniger mit Ängsten zu beschäftigen signifikant weniger Depressionen und Ängste auf, als Patienten mit einer anderen Einstellung. Wir verwenden in der vorliegenden Studie die deutsche Form des HADS. Diese wurde mehrfach validiert und konnte zeigen, dass Ängste und Depressionen bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben, signifikant öfter vorkommen [56]. Bei Patienten mit Tumoren im Kopfbereich konnten erhöhte Punktwerte im HADS bei einer Verminderung der Speichelfließrate nach einer Bestrahlung festgestellt werden [57]. In einer großen Studie von Kuba, K., et al wurden 2017 die Rate an Angst und Depression nach einer allogenen Stammzelltransplantation mittels des HADS gemessen. Es zeigte sich, dass vor der Stammzelltransplantation die Angst der Patienten am größten war und sich im Verlauf nach der Stammzelltransplantation, der der nicht erkrankten Bevölkerung annäherte, während die Rate an Depressionen fünf Jahre nach einer Stammzelltransplantation deutlich anstieg. Kurz nach der Stammzelltransplantation war die Rate an Depressionen noch normal [56].

2.7 Alkohol

Alkohol ist wohl das am häufigsten konsumierte Zelloxid in Deutschland. Jeder Deutsche trinkt im Schnitt 9,6 Liter reinen Alkohol pro Jahr [58], dass ein hoher Alkoholkonsum diverse schädliche Auswirkungen auf den Körper hat ist hinlänglich bekannt. Daher liegt es nahe, die Auswirkung des Alkohols auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu untersuchen.

Es konnte bisher kein Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der Entstehung von Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen gezeigt werden [27]. Alkoholabusus scheint allerdings eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben nach einer Stammzelltransplantation zu haben [59]. Es konnte gezeigt werden, dass Alkoholkonsum einen Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Ein Verzicht auf Alkohol ist dabei mit einem niedrigeren Punktwert im OHIP-Fragebo-

gen assoziiert [60]. Maida et al. (2013) konnten in einer großen Studie über den Zusammenhang von sozialem Verhalten und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen [61]. Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Alkoholkonsum und Angststörungen [62, 63]. Es konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Alkoholkonsum und Depressionen festgestellt werden [64].

2.8 Tabakkonsum

Eine positive Raucheranamnese bei malignen Bluterkrankungen ist eng verknüpft mit der Notwendigkeit einer allogenen Stammzelltransplantation und deren Verlauf. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine AML bei Rauchern um bis zu 40% erhöht ist [65]. Eine gefürchtete Komplikation der Stammzelltransplantation bei Leukämie stellt eine Pilzinfektion dar. Das Risiko an einer Pilzinfektion nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu erkranken steigt bei Rauchern im Vergleich zu nicht-Rauchern [66]. Auch das Risiko eine Mukositis zu entwickeln steigt ebenfalls bei regelmäßigem Tabakkonsum [67]. Zudem kann der Konsum von Zigaretten den Geschmackssinn beeinträchtigen [68]. Maida, C.A., et al. (2013) zeigten in einer Studie über den Zusammenhang von sozialem Verhalten und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Verbindung zwischen Rauchen und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei Tabakkonsum mit einer schlechteren mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist [61].

Der genaue Zusammenhang zwischen Rauchen und Depression bzw. Angst ist derzeit nicht klar untersucht. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2017 untersuchte dabei 148 Studien zu diesem Thema, ein klarer Zusammenhang konnte dabei nicht festgestellt werden [69].

Zumindest das Beenden des Tabakkonsums scheint dabei positive Veränderungen mit sich zu bringen. Menschen die mit dem Rauchen aufhörten, zeigen dabei signifikant weniger Ängste als vorher [70].

2.9 Die Mundhygiene

Die Mundhygiene wurde mittels des approximalen Plaque-Index (API) erfasst. Der API ist ein valides Instrument zur Erfassung der Mundhygiene, erstmals beschrieben von Lange et. al (1977) [71]. An einer Studie an chronisch kranken Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen Zahnplaques und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden [72].

2.10 Tumormarker

2.10.1 Ferritin

Ferritin ist ein Komplex aus Apoferritin und dem gespeicherten Eisen als Eisenoxyhydroxid [73]. Als Speicherprotein für Eisen kommt Ferritin in jeder Zelle und Flüssigkeit des menschlichen Körpers vor. Es dient durch seine hohe Sensitivität als firstline-Parameter zur Überprüfung des Eisenstoffwechsels. Bei Eisenmangel kommt es zu einer Reduktion. Als Akute-Phase-Protein findet bei Entzündungen und malignen Erkrankungen eine Erhöhung, was dazu führt, dass unter diesen Umständen ein Eisenmangel verschleiert werden kann.

Ferritin kann als prognostischer Faktor vor einer allogenen Stammzelltransplantation dienen. Jacobi und Heinrich konnten in einer Studie 2016 zeigen, dass hohe (<1000ng/ml) Ferritinspiegel mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher gehen [74] und das mediane Überleben im Vergleich zu normalen Ferritinspiegeln verringert ist [75]. Auch die Rate an Mukositis-Infektionen und Pneumonien ist unter hohen Ferritinspiegeln (<500ng/ml) deutlich erhöht, was zu einem verringertem Gesamtüberleben unter hohen Ferritinspiegeln führt [76]. In einer Studie an hämodialysierten Patienten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Speichelfließrate und dem Ferritinspiegel [77]. In einer Studie zum Thema Karies und Hyposalivation konnte dagegen kein Zusammenhang zwischen dem Ferritinspiegel und einer Hyposalivation nachgewiesen werden [78]. Eine direkte Verbindung zwischen dem Eisenspiegel und der Speichelfließrate scheint es dabei nicht zu geben. Eine Eisensupplementierung bei Hyposalivation hat keinen Einfluss auf die Speichelfließrate [79]. Bei einer Eisenüberladung, die sich im Blut unter anderem durch hohe Ferritinspiegel zeigt, wurden nach Bluttransfusionen funktionelle Schädigungen der Speicheldrüsen durch Eisen festgestellt

[80]. Studien zum Zusammenhang von Ferritin und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren derzeit nicht. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Eisenmangel (niedriger Ferritinspiegel) und Depressionen [81]. Eine genaue Korrelation zwischen den Punktwerten im HADS-Fragebogen und dem Ferritinspiegel wurde bisher nicht untersucht.

2.10.2 Beta2-Mikroglobulin

Beta2-Mikroglobulin gehört zur Klasse der MHC-Klasse-I-Antigene und ist ein Leichtkettenprotein, welches die I-alpha-Kette stabilisiert. Dabei ist es auf der Zellmembran aller kernhaltigen Zellen zu finden, wobei es nicht kovalent an die alpha-Kette gebunden ist und somit keinen direkten Kontakt zur Zellmembran hat. Die Plasmakonzentration ist ein Resultat aus gebildetem Beta2-Mikroglobulin, gebundenem Beta2-Mikroglobulin, freiem Beta2-Mikroglobulin und ausgeschiedenem Beta2-Mikroglobulin. Die Ausscheidung erfolgt renal und ist somit von der Nierenfunktion abhängig.

Beta2-Mikroglobulin eignet sich zur Detektion einer akuten und chronischen Abstoßungsreaktion nach Stammzelltransplantation, wobei erhöhte Werte eine Abstoßungsreaktion anzeigen [82]. Bei Patienten über 60 Jahren kann es zudem als Prognosefaktor bezüglich des Überlebens einer AML dienen. Hohe Werte gehen dabei mit einer schlechteren Überlebensrate einher. Bei jüngeren Patienten wird allerdings kein Zusammenhang beobachtet [83].

2.10.3 Immunglobulin A

Ig-Proteine sind Proteine mit Antikörperfunktion. Alle Ig-Proteine bilden eine identische Grundstruktur aus zwei leichten (L)- und zwei schweren (H)-Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die N-terminalen Enden der leichten und schweren Ketten unterscheiden sich in ihrer Aminosäuresequenz und somit in ihrer Antigen-spezifität. Diese Bereiche sind die variablen Anteile des Proteins, zwischen denen die konstanten Anteile die Grundstruktur des Proteins bilden. Die Bindung an die entsprechenden Antigene entsteht über eine sowohl chemische als auch physikalische Komplementarität. Die Unterscheidung in die verschiedenen Ig-Klassen erfolgt anhand struktureller Unterschiede in den konstanten Domänen.

Bei den IgA-Proteinen unterscheidet man zwischen Serum-IgA und sekretorischem IgA. Das Serum-IgA kommt hauptsächlich als Monomer vor und aktiviert das Komplementsystem. Es kann nicht die Plazentaschranke überwinden und ist beim Neugeborenen somit nicht zu finden. Das sekretorische IgA wird von Plasmazellen in der Lamina Propria der Schleimhäute gebildet und dort auch freigesetzt. Anders als das Serum-IgA kommt es ausschließlich als ein Komplex zweier IgA-Monomere vor, die durch eine J-Brücke verbunden sind. Die Hauptaufgabe dieses Proteins ist die Bindung an Mikroorganismen auf den Schleimhäuten, sowie die Aktivierung des alternativen Komplementweges und Entzündungsreaktionen [82].

Bei niedrigen Serum - IgA-Spiegeln konnte ein vermehrtes Auftreten von Läsionen im Mund unter einer Tumorthherapie nachgewiesen werden [84]. Ein alleiniger IgA-Mangel bei Gesunden scheint allerdings keine Auswirkung auf die orale Schleimhaut zu haben [85]. Bei Patienten mit einer chronischen GvHD nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind die Spiegel der Immunglobuline im Serum erniedrigt [86]. Nach einer Stammzelltransplantation ist der Serum IgA-Spiegel regelhaft vermindert, wobei dieser bei Patienten mit einer akuten oder chronischen GvHD nochmals unter den sowieso erniedrigten Spiegeln liegt [87].

2.10.4 Löslicher Interleukin 2-Rezeptor alpha

Interleukin 2 (IL2) ist ein immunmodulatorisches Zytokin, welches meist von aktivierten CD4+-T-Zellen gebildet wird und so als Charakteristikum der T-Zellaktivierung gewertet wird. Auch dendritische Zellen, CD8+-T-Zellen und Thymuszellen können dieses Zytokin bilden. Dabei stimuliert IL2 die Proliferation und Expansion spezifischer T-Zellen.

Der IL-2-Rezeptor (IL-2R) ist auf der Zelloberfläche lymphatischer Zellen zu finden und besteht aus drei Teilen, der beta- und gamma-Kette, welche kontinuierlich auf der Zellmembran lokalisiert sind, und der alpha-Kette, die durch Bindung von IL2 an dem Rezeptor induziert wird. Diese Untereinheit des Rezeptors reicht nicht weit in das Zytoplasma und ist somit nicht an der Signaltransduktion beteiligt. Im nicht aktivierten Zustand exprimieren nur ca. 5 % der T-Zellen den IL-2R, nach Aktivierung nimmt diese Zahl progressiv zu.

Proportional zur Expression von IL-2R auf der Zelloberfläche wird die alpha-Kette davon proteolytisch abgespalten und ist damit ein Marker für die T-Zell-Aktivierung, beziehungsweise für Erkrankungen, die mit einer T-Zell-Aktivierung einhergehen [82]. Der Serumspiegel vom löslichen Interleukin 2-Rezeptor alpha (sIL-2Ra) ist bei verschiedenen Leukämien, besonders aber bei der ALL und der AML erhöht, bei Gesunden sollte er unter 1000 IU/ml liegen [88]. Diese erhöhten Werte spiegeln allerdings nicht die Expression des IL-2R auf der Zelloberfläche wieder, dessen Expression ist dabei nicht regelhaft erhöht [89]. Der Insgesamt sind bei der AML erhöhte sIL-2Ra-Werte mit einer schlechteren Prognose verbunden. Diese resultiert aus einem schlechteren Ansprechen auf Chemotherapien und einem kürzeren Gesamtüberleben [90]. Auch bei der ALL sind erhöhte sIL-2Ra Werte in Verbindung mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit einem schlechteren Outcome verbunden [91]. Ebenso sind hohe sIL-2Ra-Werte bei der Entwicklung einer GvHD mit einer negativen Prognose verbunden: So konnte eine Studie aus Japan zeigen, dass hohe sIL-2Ra-Spiegel signifikant mit dem Auftreten einer GvHD Grad II-IV assoziiert sind [92]. Auch der Schweregrad der akuten GvHD ist dabei mit der Höhe des sIL-2Ra-Spiegels assoziiert [93]. Bisher existieren keine Studien zum Zusammenhang zwischen dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität oder einem Zusammenhang zu Ängsten/Depressionen.

2.10.5 Insulin-like growth factor I und Insulin growth factor binding protein 3

Der Insulin-like growth factor I (IGF-1) wird hauptsächlich Somatotropin-vermittelt sezerniert und vermittelt an den Endorganen dessen Wirkung. Das aus 70 Aminosäuren in fünf verschiedenen Domänen bestehende Hormon ist in Körperflüssigkeiten an das Insulin growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) gebunden, welches auch die Wirkung von IGF-1 reguliert. Die Bildung von IGFBP-3 erfolgt unter anderem auch Somatotropin-abhängig [82]. Die Serumspiegel dieser Proteine sind labor- und methodenabhängig [88].

Beide Proteine sind über die Bindung im Blut und die durch Somatotropin gesteuerte Ausschüttung sehr eng miteinander verbunden, aus diesem Grund werden sie hier gemeinsam betrachtet.

Patienten mit akuter Leukämie zeigten in Studien erhöhte IGF-1-Spiegel, welche unter Chemotherapie deutlich rückläufig waren, was einen Zusammenhang zwischen IGF-1 und der akuten Leukämie nahe legt [94]. Dabei scheint IGF-1 die Zytokin-Ausschüttung und das Wachstum der Blasten zu modulieren [95]. Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen den Spiegel von IGF-1, IGFBP-3 und der GvHD gefunden werden [96, 97]. Studien zum Zusammenhang zwischen dem IGF1-Spiegel bzw. dem IGFBP-3-Spiegel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren derzeit nicht.

Es gibt einerseits Hinweise, dass erhöhte IGF-1-Spiegel bei Krebspatienten mit einem erhöhten Depressionsrisiko einhergehen [98], andererseits gibt es Studien, die eine antidepressive Wirkung von IGF-1 suggerieren [99, 100]. Letztendlich kam eine Übersichtsarbeit von Levada, O.A. and A.S. Troyan (2017) zu dem Schluss, dass es bisher nur sehr weit differierende Daten bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem IGF-1-Spiegel und depressiven Symptomen gibt [101]. Daten zum Zusammenhang zwischen dem IGF-1-Spiegel bzw. dem IGFBP-3-Spiegel und dem HADS-Fragebogen wurden nicht gefunden.

2.10.6 Interleukin-6

Interleukin 6 (IL6) ist ein Zytokin und als solches an der Akute-Phase-Reaktion beteiligt. Seine Produktion ist Glukokortikoid-abhängig, wobei ein erhöhter Glukokortikoidspiegel die IL6-Produktion senkt. Es gilt als proinflammatorisches Protein, hat aber zudem vielfältige Funktionen bei der Reifung von Immunzellen und unterstützt B-Zellen bei der Bildung von Immunglobulinen. Durch die endothelabhängige Freisetzung von Chemokinen hilft es bei der Rekrutierung von Leukozyten zum Entzündungsherd.

Es reguliert die T-Zell-Aktivierung indem es in die Differenzierung der TH17-Zellen gemeinsam mit TGF-beta steuert. Zudem kann IL6 die TGF-B abhängige Differenzierung von CD4+-Zellen in Immunantwort regulierenden Zellen (Treg-Zellen) inhibieren. Diese Zellen schützen den Körper vor Autoimmunität und immunologischer Gewebeschädigung [82]. Der IL6-Spiegel sollte unter 10 pg/ml liegen [88].

Vor allem bei der AML konnte eine erhöhte Produktion von IL6 und dessen Rezeptor nachgewiesen werden [102]. Dabei scheint IL6, zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren eine entscheidende Rolle beim Wachstum von Leukämieblasten zu spielen [103].

Ein Einfluss von IL6 auf die GvHD ist nicht abschließend geklärt: Manche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen IL6 und einer GvHD [104, 105], andere Studien zeigen keinen Zusammenhang [106, 107]. Oft geht dem Ausbrechen einer akuten GvHD ein IL6-Peak im Blut voraus. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass IL6-Antagonisten eine Rolle in der Prävention der GvHD spielen können [108]. Im Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation waren höhere IL6-Spiegel mit einer Einschränkung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden [109]. An dialysierten Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen dem Interleukin-6-Spiegel und Angst bzw. Depressionen anhand des HADS-Fragebogens nachgewiesen werden [110]. Auch an Patienten mit metastasiertem Krebsleiden zeigte sich erhöhte IL6-Spiegel in Verbindung mit einer Depression [111].

2.10.7 Interleukin-8

Anders als IL6 gehört Interleukin-8 (IL8) zur Gruppe der Chemokine. Es wird dabei von neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen und Makrophagen gebildet und auf deren Oberfläche über Zellmembranrezeptoren präsentiert. Erhöhte Konzentrationen finden sich bei Tumor-assoziierten Makrophagen, der Gewebsinfiltration von Leukozyten und in Krebszellen. Physiologisch ist es in die Angiogenese, die Apoptose und die Zellproliferation involviert. Der IL8-Spiegel sollte bei Gesunden unter 10 pg/ml liegen [88]. Auch auf Leukämieblasten konnte IL8 nachgewiesen werden [112]. Bei der GvHD scheint IL8 allerdings keine Rolle zu spielen [113, 114].

Es gibt Hinweise darauf, dass Interleukin 8 bei der Besiedlung des Zahnfleisches mit Bakterien vermehrt sezerniert wird, sodass IL-8 ein Indikator für eine Pulpitis oder für eine chronische Parodontitis sein könnte [115, 116]. Zu depressiven Symptomen scheint es keinerlei Verbindung zu geben [117].

3. Methoden

3.1 Rekrutierung und Patienten

In dieser prospektiven, klinischen Studie wurden alle volljährigen Patienten eingeschlossen, die zwischen April und Oktober 2015 sowie zwischen Mai 2016 und Januar 2017 eine allogene Stammzelltransplantation an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

Die Untersuchungen wurden unmittelbar vor der allogenen Stammzelltransplantation (U1), sowie 100 (U2), 200 (U3) und 365 (U4) Tage danach durchgeführt.

Eine detaillierte Aufklärung erfolgte zum Untersuchungszeitpunkt U1. Es liegt ein positives Ethikvotum (873.205.06(5303)) vor.

3.2 Untersuchungen zu den Untersuchungszeitpunkten

Untersuchungszeitpunkt	Untersuchung
U1	<ul style="list-style-type: none">• Einmalige allgemeine Anamnese (Alter, Geschlecht, Grunderkrankung)• intraorale Befundung• allgemeine (Alkohol/Tabakkonsum) und spezielle Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt (Mundhygiene mittels API, Beurteilung Mundschleimhaut, Speichelfließrate, Fragebögen Lebensqualität)
U2	<ul style="list-style-type: none">• allgemeine und spezielle Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt
U3	<ul style="list-style-type: none">• allgemeine und spezielle Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt

U4	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeine und spezielle Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 2: Untersuchungen zu den Untersuchungszeitpunkten

3.3 Einmalige allgemeine Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt U1

3.3.1 Patientenbezogene Grunddaten

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurde das Geschlecht, das Alter, die Grunderkrankung und Konditionierungsschema der Patienten dokumentiert.

3.3.2. Intraorale Befundung zum Untersuchungszeitpunkt U1

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 erfolgte eine intraorale Befunderhebung, bei der die aktuelle Bezahnung und die prothetische Versorgung der Patienten erfasst wurden (Tabelle 2). Unterschieden wurde bei der Bezahnung dabei in vollbezahnt, teilbezahnt und zahnlos. Bei der prothetischen Versorgung erfolgte eine Unterscheidung in keine prothetische Versorgung, festsitzende Prothese und herausnehmbare Prothese.

	palatinal								buccal								
API																	API
Bef.																	Bef.
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Bef.																	Bef.
API																	API
	buccal								lingual								

Tabelle 3: Beurteilung des Zahnstatus

3.4 Allgemeine Anamnese zu allen Untersuchungszeitpunkten

Bei jedem Untersuchungszeitpunkt (U1-U4) wurden die Patienten zu ihrem aktuellen Alkohol- und Tabakkonsum befragt. Unterschieden wurde dabei in kein Alkoholkonsum, <2x/Woche Alkoholkonsum und >2x/Woche Alkoholkonsum.

Der Tabakkonsum wurde unterschieden in ja oder nein.

3.5 Spezielle Anamnese zu allen Untersuchungszeitpunkten

Um einen Überblick über die aktuelle Mundhygiene der Patienten zu erhalten wurde zu allen vier Untersuchungszeitpunkten der Approximalraum-Plaque-Index (API) erhoben. Der API ist eine etablierte Methode zur Untersuchung der Mundhygiene, bei der mittels spezieller Plaquerelatoren Biofilme auf den Zähnen angefärbt werden. Prothesen fallen nicht unter diese Beurteilung. Evaluiert werden dabei im ersten und dritten Quadranten die oralen Zahnflächen und im zweiten und vierten Quadranten die buccalen Zahnflächen. Die Berechnung des Index erfolgt über die Formel:

„API (%) = Summe der positiven Befunde X 100 / Gesamtzahl der beurteilten Flächen“

Die Bewertung erfolgt folgendermaßen (Tabelle 3):

API (%)	Bewertung
<25%	Optimale Mundhygiene
25-39%	Gute Mundhygiene
40-69%	Mäßige Mundhygiene
>70%	Unzureichende Mundhygiene

Tabelle 4: Einteilung des API [71]

3.6 Beurteilung der Mundschleimhaut

Die Beurteilung der Mundschleimhaut erfolgte durch eine klinische Untersuchung, in deren Fokus die Beurteilung einer möglichen oralen GvHD stand. Die Diagnose einer oralen GvHD zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten erfolgte mittels Inspektion der Mundschleimhaut auf Erytheme, Ulzerationen lichennoide Veränderungen und Mukozelen [118]. Beim Bestehen einer oralen GvHD erfolgte die Bestimmung des

Schwergrads dieser GvHD mittels Schubert-Skala [119, 120]. Dabei wird die Mundschleimhaut auf Erytheme, lichennoide Veränderungen, Ulzerationen und Mukozelen untersucht und diese dann in vier Stufen eingeteilt (Tabelle 4) [119]. Es können Werte zwischen 0 und 15 Punkten erreicht werden, je höher der Punktwert ist, desto schwerer ist die GvHD [121].

Mundschleimhautveränderung	Keine		Mild		Moderat		Schwer	
	Erythem	Keine	0	<25%	1	Leichtes Erythem > 25 % oder starkes Erythem < 25 %	2	Starkes Erythem > 25 %
Lichenoide Veränderung	Keine	0	25-50 %	1	25-50 %	2	> 50 %	3
Ulzerationen	Keine	0	keine	0	< 20 %	3	> 20 %	6
Mukozelen	keine	0	1-5	1	6-10	2	> 10	3

Tabelle 5: Einteilung der GvHD anhand der Schubert Skala [120]

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation kommt es regelhaft zu einer oralen Mucositis. Diese tritt im Median 6 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation auf [122], sodass das Vorliegen einer oralen Mucositis nach der allogenen Stammzelltransplantation in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden konnte.

3.7 Bestimmung der Speichelfließrate

Es wurde die unstimulierte Speichelfließrate ermittelt [123]. Dazu wurden die Patienten angewiesen, 90 Minuten vor der Messung nichts mehr zu essen oder Kaugummi zu kauen. Um äußere Einflüsse auf die Speichelfließrate zu vermeiden erfolgte die Messung nach Möglichkeit in ruhiger, leicht abgedunkelter Atmosphäre. Gemessen wurde stets zwischen 9:00 Uhr und 12:00 Uhr, um einen zirkadianen Einfluss nach Möglichkeit zu minimieren [27].

Die Messung erfolgte über fünf Minuten, in denen die Patienten den produzierten Speichel über einen Trichter in ein skaliertes Reagenzglas tropfen zu lassen. Nach fünf Minuten wurde die Speichelfließrate pro Minute berechnet [123].

Eingeteilt wurde die Speichelfließrate in Normal-Salivation (SFR>0,25ml/min) und Hyposalivation, welche wiederum in drei Grade eingeteilt wurde: Grad I (SFR 0,1-0,25ml/min), Grad II (SFR<0,1ml/min) und Grad III (SFR = 0,00ml/min) [27].

3.8 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität

Um die Einflüsse von der allogenen Stammzelltransplantation auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität zu evaluieren, wurde der „Oral Health Impact Profile“-Fragebogen verwendet. Der Fragebogen ist ein Fragebogen zur Selbstbewertung. Die Auswertung erfolgt anhand von Punkten (max. 4 Punkte/Frage). Je mehr Punkte ein Patient hat, desto größer ist die Beeinträchtigung.

Normwerte für diesen Fragebogen sind vorhanden und richten sich nach der Bezahlung und prothetischen Versorgung des Patienten. Ohne herausnehmbaren Zahnersatz weisen 50 % der Bevölkerung im Mittel einen Punktwert von 0 auf, bei Patienten mit herausnehmbaren Zahnersatz weisen 50 % der Bevölkerung im Mittel 2 Punkte und bei Patienten mit Totalprothese weisen 50 % der Bevölkerung im Mittel 6 Punkte auf (Tabelle 5) [124].

Prozent der durchschnittlichen Bevölkerung	Prothetische Versorgung		
	Kein herausnehmbarer Zahnersatz	Herausnehmbarer Zahnersatz	Totalprothese
10	0	0	0
20	0	0	0
30	0	1	1
30	0	1	4
50 %	0	2	6
60	1	3	9
70	3	4	14
80	6	5	21
90	11	7	25

Tabelle 6: Normwerte für den OHIP-G-14, nach [124]

Um einen klinisch relevanten Unterschied der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zu ermitteln wird die „minimal important difference“ (MID) verwendet. Diese bezeichnet den Punktunterschied zwischen zwei Untersuchungsterminen, der einen messbaren klinischen Unterschied markiert. Für den OHIP-G-14 beträgt die MID 2 Punkte [125].

Es lassen sich innerhalb des Fragebogens 7 Subskalen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheiden: Funktionelle Einschränkung, Schmerzen, psychisches Unwohlsein/Unbehagen, physische Beeinträchtigung, psychische Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung und Benachteiligung/Behinderung [124].

Eine Gewichtung der einzelnen Fragen ist nicht empfohlen, da es große kulturelle Unterschiede bei der Beantwortung der einzelnen Fragen gibt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt anhand der Gesamtpunktzahl [126, 127].

In dieser Studie wurde der OHIP-G14 mit 14 Fragen verwendet [127]. Dieser beinhaltet 14 Fragen in drei Domänen. Bewertet wird anhand eines Punktesystems von 0 (nie), über 1 (kaum), 2 (ab und zu), 3 (oft) bis 4 (sehr oft). Die Fragen beziehen sich auf einen Referenzzeitraum von 30 Tagen.

3.9 Evaluation der psychischen Belastung

Um zu überprüfen, ob Veränderungen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation Einfluss auf Angst- und Depressionssymptome haben wurde die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ benutzt [52]. Dieser Test besteht aus 14 Items, welche abwechselnd Fragen zu Angst und Depression beinhalten.

Es handelt sich um einen Fragebogen zur Selbstbewertung. Der Patient schätzt dabei seine Symptome auf einer Skala von 0-3 Punkten ein ab. Bis zu einem Gesamtpunktwert von 7 Punkten gilt der Test als unauffällig, ab 8 Punkten als auffällig [8]. Die Fragen beziehen sich auf einen Referenzzeitraum von sieben Tagen.

3.10 Erfassung der Tumormarker

In Zusammenarbeit mit der III. Medizinischen Klinik der UM Mainz erfolgte eine intravenöse Blutentnahme von 2 Serum-Monovetten. Aus diesem Blut erfolgte die Bestimmung der Tumormarker Ferritin, IgA, beta2-Mikroglobulin, Interleukin 6 & 8, Insulin-like-growth-factor-1 (IGF1) und Insulin-like-growth-factor-binding-protein (IGFBP3) durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der UM Mainz.

Als Referenzwerte dienten die Normwerte des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz (Tabelle 6):

Tumormarker	Referenzwert
Ferritin	20-275 ng/ml
Beta2-Mikroglobulin	1,0-2,6 mg/l
IgA	0,63-5,81 g/l
Löslicher Interleukin 2-Rezeptor alpha	158-623 U/ml
IGF1	41-246 ng/ml
IGFBP3	3,5-7,6 ug/ml
Interleukin 6	<27 pg/ml
Interleukin 8	<62 pg/ml

Tabelle 7: Normwerte der Tumormarker

3.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 24 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Unimedizin Mainz.

Es erfolgte eine Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test.

Die explorative Auswertung bei nicht-normalverteilten Daten erfolgte anhand des Medians und den dazugehörigen Quartilen. Zudem erfolgte eine mittels absoluter und prozentualer Zahlen eine Häufigkeitsanalyse.

Die Untersuchung auf Unterschiede der nicht-normalverteilten, mindestens ordinalskalierten Daten erfolgte mittels Friedman-Test (Unterschiede <2 gepaarter Stichproben) oder dem verbundenen Wilcoxon-Test (Unterschiede zweier verbundener Stichproben).

Die bivariate Korrelationsanalyse erfolgte bei nicht-normalverteilten und mindestens ordinalskalierten Daten anhand Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.

Es wird keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen, denn die Analysen haben eine explorative Intention. Die p-Werte sind daher deskriptiv zu interpretieren. (Gängigem Sprachgebrauch folgend werden Unterschiede mit $p < 0.05$ als signifikant bezeichnet.)

4. Ergebnisse

4.1 Einmalige allgemeine Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt U1

4.1.1 Patientenbezogene Grunddaten

Es wurden 70 Patienten (40 Männer, 57.1 %; 30 Frauen, 42.9 %; Min. = 21, Max. = 76; $m = 55.7$) in die Studie aufgenommen. Bei 41 Patienten (61 %) führte eine AML als Grunderkrankung zu einer allogenen Stammzelltransplantation. Eine ALL lag bei 8 Patienten (12 %) und ein MDS bei 7 Patienten (10 %) als Grunderkrankung vor. Jeweils zwei Patienten (3 %) waren an einer NHL, einer Osteomyelofibrose und einer CML erkrankt. Bei jeweils einem Patienten (1 %) führte eine CML, ein follikuläres Lymphom, ein PMF, eine Plasmazellleukämie, ein Mantelzelllymphom, eine chronisch myelomonozytäre Leukämie und ein MPS zu einer allogenen Stammzelltransplantation (Tabelle 7)

Erkrankung	Anzahl absolut	Anzahl in Prozent %
AML	41	61 %
ALL	8	12 %
MDS	7	10 %
NHL	2	3 %
Osteomyelofibrose	2	3 %
CML	2	3 %
Follikuläres Lymphom	1	1 %
PMF	1	1 %
Plasmazellleukämie	1	1 %
Mantelzell-Lymphom	1	1 %
chron. Myelomonozytäre Leukämie	1	1 %
MPS	1	1 %
Sonstige	1	1 %
CLL	1	1 %
Gesamt	70	100 %

Tabelle 8: Grunderkrankungen der Patienten absolut und prozentualer Anteil

Bei 16 Patienten (23 %) wurde vor der allogenen Stammzelltransplantation eine Konditionierung mit Fludarabin, Melphalan und Campath durchgeführt, bei 15 Patienten (22 %) erfolgte eine Konditionierung mit Fludarabin, Busulfan und Antithymozytenglobulin (ATG) und bei 10 Patienten (14 %) mit Fludarabin, Carmustin und Melphalan. Neun Patienten (13 %) erhielten eine Konditionierung nach dem FLAMSA-Protokoll (Fludarabin/Amsakrin/Cytarabin). Jeweils vier Patienten (6 %) erhielten eine Konditionierung mit Fludarabin, Treosulfan und ATG bzw. mit Busulfan, Cytarabin und ATG. Bei jeweils zwei Patienten (3 %) wurde eine Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid, mit Cyclophosphamid und TBI oder mit Cyclophosphamid, ATG und TBI durchgeführt. Jeweils ein Patient (1 %) erhielt eine Konditionierung mit Thiotepa, Fludarabin und Treosulfan, mit Cyclophosphamid, Busulfan und ATG, mit Melphalan, Fludarabin, ATG und TBI und mit Fludarabin, Cytarabin und Campath (Abbildung 2).

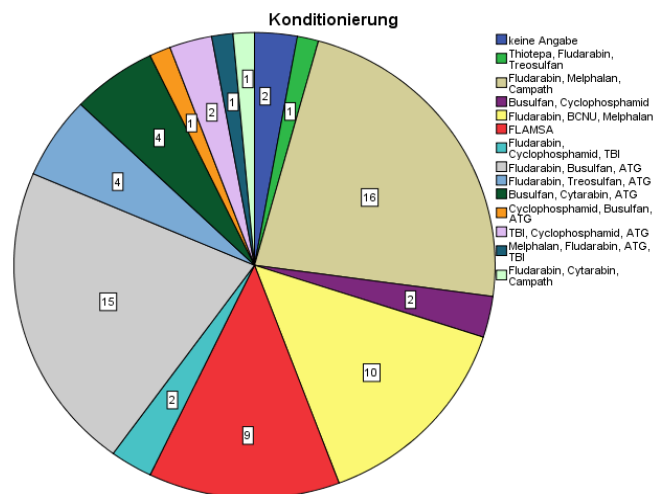


Abbildung 2: Konditionierungsschemata der Patienten

4.1.2 Intraorale Befundung zum Untersuchungszeitpunkt U1

Bei der intraoralen Befunderhebung zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigten sich 13 Patienten (19 %) vollbezahnt, 54 Patienten (77 %) teilbezahnt und Patienten (4 %) zahnlos.

Die Auswertung der prothetischen Versorgung der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigte, dass 28 Patienten (40 %) keine herausnehmbare Prothese hatten, 30 Patienten (43 %) waren mit einem festsitzenden Zahnersatz und 12 Patienten (17 %) mit einem herausnehmbaren Zahnersatz versorgt.

4.2 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U1

4.2.1 Allgemeine Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U1

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 gaben 37 Patienten (53 %) an keinen Alkohol zu trinken, 28 Patienten (40 %) tranken zweimal oder weniger die Woche Alkohol. Vier Patienten (7 %) konsumierten mehr als zweimal/Woche Alkohol.

56 Patienten (80 %) der Patienten konsumierten keinen Tabak, 13 Patienten (19 %) der Patienten konsumierten Tabak, ein Patient machte keine Angabe.

4.2.2 Spezielle Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U1

Bei der Untersuchung der Mundhygiene mittels API zum Untersuchungszeitpunkt U1 wiesen 19 Patienten (27 %) eine sehr gute (API 0-24 %) Mundhygiene auf, bei neun Patienten (13 %) zeigte sich eine gute (API 25-39 %) Mundhygiene, 11 Patienten (16 %) zeigten eine mäßige Mundhygiene (API 40-69 %) und 7 Patienten (10 %) zeigten eine unzureichende Mundhygiene (API <70 %). 24 Patienten (34 %) lehnten eine Untersuchung ab (Tabelle 8).

Beurteilung der Mundhygiene	Patientenanzahl	Prozentualer Teil %
Optimal, 0-24%	19	27.1 %
gut, 25-39%	9	12.9 %
mäßig, 40- 69%	11	15.7 %
unzureichend, > 70%	7	10.0 %
keine Angabe	24	34.3 %
Gesamt	70	100 %

Tabelle 9: API zu U1

Der mediane API lag am Untersuchungszeitpunkt U1 bei 0,66 % (Min. = 0 %, Max. = 94 %; Q1 = 0.90 %, Q3 = 37.50 %)

Definitionsgemäß wurde bei keinem Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 eine GvHD festgestellt.

4.2.3 Untersuchung der Speichelfließrate am Untersuchungszeitpunkt U1

Bei der Untersuchung der Speichelfließrate am Untersuchungszeitpunkt U1 wiesen 41 Patienten (59 %) eine normale Speichelfließrate auf und 17 Patienten (24 %) wiesen eine leichte Hyposalivation auf. Eine starke Hyposalivation wiesen neun Patienten (13 %) auf und drei Patienten (4 %) produzierten keinen Speichel (Abbildung 3).

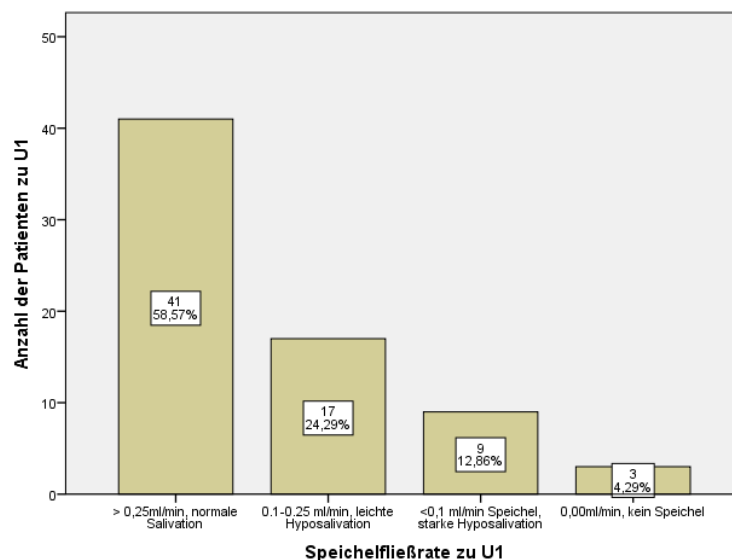


Abbildung 3: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U1

Zu dem Untersuchungszeitpunkt U1 zeigte sich eine mediane Speichelfließrate von 0,39 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max. = 2,80 ml/min; Q1 = 0,12 ml/min; Q3 = 0,61 ml/min).

4.2.4 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischen Belastung zum Untersuchungszeitpunkt U1

Bei der Auswertung der Gesamtpunktzahl der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-G14-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigte sich ein medianer Gesamtpunktwert von 2.0 von 56 möglichen Punkten (Min. = 0.0, Max. = 32.0; Q1 = 0.0, Q3 = 8.0)

Die Untersuchung der einzelnen Subskalen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U1 ergab folgende mediane Punktwerte (max. 8 Punkte/Subskala):

- Funktionelle Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)
- Schmerzen: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)
- psychisches Unwohlsein: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)
- physischen Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 7.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)
- psychische Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 4.0; Q1 = 0.0, Q3 = 0.0)
- soziale Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 6.0; Q1 = 0.0, Q3 = 0.0)
- Benachteiligung/Behinderung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 4.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)

In der Auswertung von Angst und Depression anhand des HADS-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigte sich ein medianer Gesamtpunktwert der Angstskala von 3.0 von max. 21 Punkten (Min. = 0.0, Max = 17.0; Q1 = 1.0, Q3 = 6.0). Die Auswertung der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zum Zeitpunkt U1 zeigte einen medianen Gesamtpunktwert von 3,0 von max. 21 Punkten (Min. = 0, Max = 12; Q1 = 1.0, Q3 = 5.0).

4.2.5 Untersuchung der Tumormarker zu U1

Die Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigte folgende mediane Blutspiegel:

- Ferritin = 808.00 ng/ml (Min.: 12.00 ng/ml; Max.: 8036.00 ng/ml; Q1= 333.00 ng/ml; Q3 = 2029.00 ng/ml) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- Beta2-Mikroglobulin = 2.2 mg/l (Min.: 1.20 mg/l; Max.: 5.20 mg/l; Q1 = 1.65 mg/l; Q3 = 2.90 mg/l) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- IgA = 1.43 g/l (Min.: 0.13 g/l; Max.: 3.80 g/l; Q1 = 1.22 g/l; Q3 = 1.97 g/l) (Referenzwert: 0,63-5,81 g/l)
- löslicher Interleukin 2-Rezeptor = 539.00 U/ml (Min.: 207 U/ml; Max.: 1170 U/ml; Q1 = 374.00 U/ml; Q3 = 763.00 U/ml) (Referenzwert: 158-623 U/ml)
- IL6 = 5.00 pg/ml (Min.: 0.00 pg/ml; Max.: 35.00 pg/ml; Q1 = 3.00 pg/ml; Q3 = 9.25 pg/ml) (Referenzwert: <27 pg/ml)

- IL8 = 14.20 pg/ml (Min.: 2.20 pg/ml; Max.: 104.50 pg/ml; Q1 = 5.30 pg/ml; Q3 = 28.00 pg/ml) (Referenzwert: <62 pg/ml)
- IGF1 = 150.00 ng/ml (Min.: 69.00 ng/ml; Max.: 310.00 ng/ml; Q1 = 106.00 ng/ml; Q3 = 200.00 ng/ml) (Referenzwert: 41-246 ng/ml)
- IGFBP3 = 4.20 ug/ml (Min.: 2.00 ug/ml; Max.: 7.00 ug/ml; Q1 = 3.00 ug/ml; Q3 = 4.75 ug/ml) (Referenzwert: 3,5-7,6 ug/ml)

4.3 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U2

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 konnten von ursprünglich 70 Patienten noch 56 Patienten (80 %) untersucht werden. Zehn Patienten (14 %) waren verstorben, zwei Patienten (3 %) hatten die Studie abgebrochen und zwei Patienten (3 %) verpassten ihren Untersuchungstermin.

4.3.1 Allgemeine Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U2

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 gaben 44 (79 %) der Patienten an, keinen Alkohol zu trinken. Weitere neun Patienten (16 %) tranken weniger als zweimal pro Woche Alkohol. Ein Patient (2 %) gab an mehr als zweimal die Woche Alkohol zu trinken. Von zwei Patienten (3 %) konnten keine Daten erhoben werden.

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 konsumierten 50 Patienten (90 %) keinen Tabak, fünf Patienten (8 %) konsumierten Tabak und ein Patient (2 %) machte keine Angabe zu seinem Tabakkonsum.

4.3.2 Spezielle Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U2

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 konnte bei 38 Patienten die Mundhygiene mittels API untersucht werden. 19 Patienten (36 %) wiesen eine sehr gute Mundhygiene auf, neun Patienten (17 %) eine gute Mundhygiene und neun Patienten (17 %) eine mäßige Mundhygiene. Ein Patient (2 %) wies eine unzureichende Mundhygiene auf. 16 Patienten (30 %) lehnten die Untersuchung ab, sodass keine Untersuchung der Mundhygiene erfolgen konnte (Tabelle 9).

Bewertung des API	Anzahl Patienten	Prozentualer Anteil %
Optimal, 0-24%	19	35.1 %
gut, 25-39%	9	16.7 %
mäßig, 40- 69%	9	16.7 %
unzureichend, > 70%	1	1.9 %
keine Angabe	16	29.6 %
Gesamt	56	100 %

Tabelle 10: API zu U2

Der mediane API zum Untersuchungszeitpunkt U2 lag bei 0.32 % (Min. = 0 %, Max. = 67 %; Q1 = 0,45 %, Q3 = 28.00 %)

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 wurde anhand der Schubertskala untersucht ob eine GvHD vorliegt.

Die mediane Gesamtpunktzahl der Schubert-Skala bei 0.0 Punkten (Min. = 0, Max. = 4; Q1 = 0,0, Q3 = 1.0). 39 Patienten (71 %) Patienten) hatten dabei einen Punktwert von null, 11 Patienten (20%) hatten einen Punkt, 3 Patienten (6 %) hatten zwei Punkte und bei jeweils einem Patienten (jeweils 2 %) wurden drei bzw. vier Punkte ermittelt.

4.3.3 Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U2

Bei der Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigten 24 Patienten (43 %) eine normale Speichelfließrate, 13 Patienten (23 %) wiesen eine leichte Hyposalivation auf, eine starke Hyposalivation zeigten sechs Patienten (11 %) und 13 Patienten (23 %) produzierten keinen Speichel (Abbildung 4).

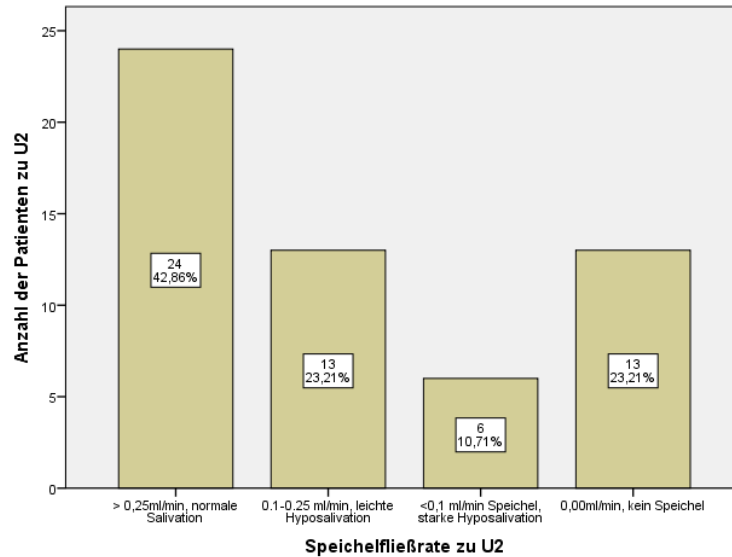


Abbildung 4: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U2

Bei der Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigte sich eine mediane Speichelfließrate von 0,24 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max = 1,10 ml/min; Q1 = 0,03 ml/min; Q3 = 0,48 ml/min).

4.3.4 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischen Belastung zum Untersuchungszeitpunkt U2

Bei der Untersuchung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Untersuchungszeitpunkt U2 lag die mittlere Gesamtpunktzahl im OHIP-G14-Fragebogen bei 4.5 Punkten (Min. = 0, Max = 43; Q1 = 0.0, Q3 = 11.5).

Die Untersuchung der einzelnen Subskalen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-G14-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U2 ergab folgende mediane Punktwerte:

- Funktionelle Beeinträchtigung: 1.5 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 3.0)
- Schmerzen: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.75),
- psychisches Unwohlsein: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)
- physischen Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)
- psychische Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)

- soziale Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 6.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.0)
- Benachteiligung/Behinderung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 7.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)

Bei der Auswertung der Angstskala des HADS Fragebogen zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigte sich eine mediane Gesamtpunktzahl von 2.0 Punkten (Min. = 0, Max = 14; Q1 = 1.0, Q3 = 5.0)

Die Untersuchung der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zeigte eine mediane Gesamtpunktzahl von 2.0 Punkten (Min. = 0, Max = 14; Q1 = 0.0, Q3 = 5.0).

4.3.5 Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U2

Die Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigte folgende mediane Blutspiegel:

- Ferritin = 1923.00 ng/ml (Min.: 43.00 ng/ml; Max.: 16797.00 ng/ml; Q1 = 1235.00 ng/ml; Q3 = 2964.00 ng/ml) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- Beta2-Mikroglobulin = 3.50 mg/l (Min.: 1.70 mg/l; Max.: 8.10 mg/l; Q1 = 2.45 mg/l; Q3 = 4.10 mg/l) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- IgA = 0.70 g/l (Min.: 0.05 g/l; Max.: 1.97 g/l; Q1 = 0.45 g/l; Q3 = 0.70 g/l) (Referenzwert: 0,63-5,81 g/l)
- löslicher Interleukin 2-Rezeptor = 965.00 U/ml (Min.: 334.00 U/ml; Max.: 5319.00 U/ml; Q1 = 711.00 U/ml; Q3 = 965.00 U/ml) (Referenzwert: 158-623 U/ml)
- IL6 = 6.00 pg/ml (Min.: 1.00 pg/ml; Max.: 41.00 pg/ml; Q1 = 3.00 pg/ml; Q3 = 6.00 pg/ml) (Referenzwert: <27 pg/ml)
- IL8 = 15.00 pg/ml (Min.: 2.50 pg/ml; Max.: 88.10 pg/ml; Q1 = 7.65 pg/ml; Q3 = 15.80 pg/ml) (Referenzwert: <62 pg/ml)
- IGF1 = 187.00 ng/ml (Min.: 45.00 ng/ml; Max.: 527.00 ng/ml; Q1 = 99.00 ng/ml; Q3 = 187.00 ng/ml) (Referenzwert: 41-246 ng/ml)
- IGFBP3 = 3.70 ug/ml (Min.: 1.40 ug/ml; Max.: 6.00 ug/ml; Q1 = 3.05 ug/ml; Q3 = 4.50 ug/ml) (Referenzwert: 3,5-7,6 ug/ml)

4.4 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U3

Zum Untersuchungszeitpunkt konnten von den ursprünglich 70 Patienten noch 41 Patienten (59 %) untersucht werden, 22 (31 %) waren seit der Transplantation verstorben, vier Patienten (6 %) erlitten ein Rezidiv und drei Patienten (4 %) hatten die Studie abgebrochen.

4.4.1 Allgemeine Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U3

Die Analyse der Alkoholkonsums zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigte, dass 34 Patienten (85 %) keinen Alkohol tranken. Vier Patienten (10 %) tranken weniger als zweimal wöchentlich Alkohol und zwei Patienten (5 %) tranken mehr als zweimal die Woche Alkohol.

33 Patienten (82 %) der Patienten konsumierten zum Untersuchungszeitpunkt U3 keinen Tabak, 7 Patienten (16 %) konsumierten Tabak und 1 Patient (2 %) machten keine Angabe.

4.4.2 Spezielle Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U3

Zum Untersuchungszeitpunkt U3 konnte bei 27 Patienten die Mundhygiene anhand des API untersucht werden. 19 Patienten (37.5 %) wiesen eine sehr gute Mundhygiene auf, bei fünf Patienten (13 %) war die Mundhygiene gut und bei vier Patienten (10 %) nur mäßig. Drei Patienten (8 %) wiesen eine unzureichende Mundhygiene auf. 13 (33 %) Patienten lehnten zum Untersuchungszeitpunkt U3 die Untersuchung der Mundhygiene ab (Tabelle 10).

Bewertung API	Patienten	Anteil in Prozent %
Optimal, 0-24%	15	37.5 %
gut, 25-39%	5	12.5 %
mäßig, 40- 69%	4	10.0 %
unzureichend, > 70%	3	7.5 %
keine Angabe	13	32.5 %
Gesamt	40	100 %

Tabelle 11: API zu U3

Der mediane API lag zum Untersuchungszeitpunkt U3 bei 0.37 % (Min. = 0. Max. = 79; 25 % Quartile = 0.00 %; 75 % Quartile = 20.00 %).

Die Untersuchung einer oralen GvHD anhand der Schubert-Skala zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigte einen medianen Punktwert von 0.5 Punkten (Min. = 0, Max. 7; Q1 = 0,0, Q3 = 1.75) auf der Schubert-Skala. Dabei hatten 20 Patienten (50 %) 0 Punkte, zehn Patienten (15 %) hatten einen Punkt, vier Patienten (10 %) 2 Punkte, jeweils ein Patient (2,5 %) 3 bzw. 5 Punkte und jeweils zwei Patienten (5 %) 4 bzw. 7 Punkte.

4.4.3 Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U3

Die Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigten 24 Patienten (59 %) zeigten eine normale Speichelfließrate, 7 Patienten (17 %) wiesen eine leichte Hyposalivation auf, eine starke Hyposalivation zeigte ein Patienten (2 %) und neun Patienten (22 %) produzierten keinen Speichel (Abbildung 5).

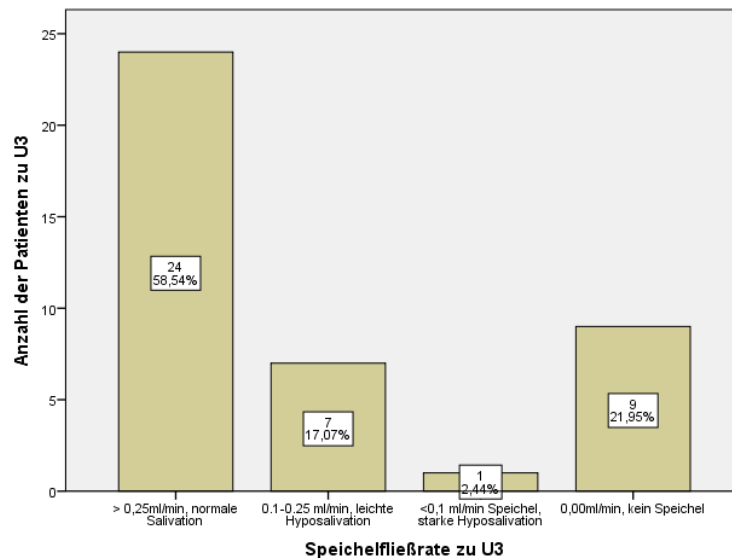


Abbildung 5: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U3

Die mediane Speichelfließrate lag zum Untersuchungszeitpunkt U3 bei 0,34 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max = 1,0 ml/min; Q1 = 0,06 ml/min; Q3 = 0,53 ml/min).

4.4.4 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischen Belastung zum Untersuchungszeitpunkt U3

Bei der Analyse der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Untersuchungszeitpunkt U3 lag die mittlere Gesamtpunktzahl im OHIP-G14-Fragebogen bei 5.0 Punkten (Min. = 0, Max = 46; Q1 = 0.0, Q3 = 17.0).

Die Untersuchung der einzelnen Subscaln der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U3 ergab folgende mittlere Punktwerte:

- Funktionelle Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 3.0)
- Schmerzen: 1.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 3.0)
- psychisches Unwohlsein: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.5)
- physischen Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)
- psychische Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 6.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)
- soziale Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 7.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)

- Benachteiligung/Behinderung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 6.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)

Die Untersuchung von Angst und Depression anhand des HADS-Fragebogen zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigte bei der Auswertung der Angstsкала des HADS - Fragebogen zeigte sich eine mediane Gesamtpunktzahl von 3.0 Punkten (Min. = 0, Max = 14; Q1 = 1.0, Q3 = 5.0).

Die Untersuchung der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zeigte eine mediane Gesamtpunktzahl von 2.0 Punkten (Min. = 0, Max = 11; Q1 = 1.0, Q3 = 4.75).

4.4.5 Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U3

Die Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigte folgende mediane Blutspiegel:

- Ferritin = 1560.00 ng/ml (Min.: 4.80 ng/ml; Max.: 6640.00 ng/ml; Q1 = 630.00 ng/ml; Q3 = 3595.00 ng/ml) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- Beta2-Mikroglobulin = 2.80 mg/l (Min.: 0.60 mg/l; Max.: 5.90 mg/l; Q1 = 2.30 mg/l; Q3 = 3,55 mg/l) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- IgA = 0.73 g/l (Min.: 0.11 g/l; Max.: 1.51 g/l; Q1 = 0.58 g/l; Q3 = 0.99 g/l) (Referenzwert: 0,63-5,81 g/l)
- löslicher Interleukin 2-Rezeptor = 837.00 U/ml (Min.: 434.00 U/ml; Max.: 2221.00 U/ml; Q1 = 597.00 U/ml; Q3 = 1197.00 U/ml) (Referenzwert: 158-623 U/ml)
- IL6 = 6.00 pg/ml (Min.: 3.00 pg/ml; Max.: 98.00 pg/ml; Q1 = 3.00 pg/ml; Q3= 12.00 pg/ml) (Referenzwert: <27 pg/ml)
- IL8 = 14.00 pg/ml (Min.: 2.00 pg/ml; Max.: 481.20 pg/ml; Q1 = 10.35 pg/ml; Q3 = 25.18 pg/ml) (Referenzwert: <62 pg/ml)
- IGF1 = 131.00 ng/ml (Min.: 25.00 ng/ml; Max.: 282.00 ng/ml; Q1 = 89.00 ng/ml; Q3 = 196.50 ng/ml) (Referenzwert: 41-246 ng/ml)
- IGFBP3 = 4.40 ug/ml (Min.: 1.10 ug/ml; Max.: 14.20 ug/ml; Q1 = 3.03 ug/ml; Q3= 4.90 ug/ml) (Referenzwert: 3,5-7,6 ug/ml)

4.5 Untersuchungsergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt U4

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 konnten noch 32 der ursprünglich 70 Patienten untersucht werden.

4.5.1 Allgemeine Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U4

Die Auswertung des Trinkverhaltens ein Jahr nach der Stammzelltransplantation ergab, dass 22 Patienten (69 %) keinen Alkohol tranken. Sechs Patienten (19 %) tranken weniger als zweimal die Woche Alkohol und jeweils zwei Patienten (6 %) tranken mehr als zweimal bzw. täglich Alkohol.

26 Patienten (81 %) konsumierten keinen Tabak, sechs Patienten (19 %) konsumierten Tabak.

4.5.2 Spezielle Anamnese des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt U4

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 konnte bei 25 der Patienten die Mundhygiene anhand des API untersucht werden. 12 Patienten (37.5 %) wiesen eine sehr gute Mundhygiene auf, vier Patienten (13 %) wiesen eine gute Mundhygiene auf, fünf Patienten (15 %) eine mäßige Mundhygiene und bei vier Patienten (13 %) zeigte sich eine unzureichende Mundhygiene. Sieben Patienten (22 %) lehnten die Untersuchung der Mundhygiene ab.

Die genaue Auswertung der Mundhygiene zum Zeitpunkt U4 ist in Tabelle 11 dargestellt.

Bewertung API	Patienten	Anteil in Prozent
Optimal, 0-24%	12	37.5
gut, 25-39%	4	12.5
mäßig, 40- 69%	5	15.6
unzureichend, > 70%	4	12.5
keine Angabe	7	21.9
Gesamt	32	100

Tabelle 12: API zu U4

Der Median des API lag zum Untersuchungszeitpunkt U4 bei 2.00 % (Min. = 0.18 %, Max. = 95.00 %; Q1= 0.00 %; Q2 = 39.50 %).

Die Untersuchung einer oralen GvHD anhand der Schubert-Skala zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigte einen medianen Punktwert bei 0.0 Punkten (Min. = 0, Max. = 9; Q1 = 0.0, Q3 = 0.75). Insgesamt 21 Patienten (75 %) hatten 0 Punkte, zwei Patienten (7 %) hatten einen Punkt und jeweils ein Patient hatte 2, 3, 7, 8 oder 9 Punkte.

4.5.3 Untersuchung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U4

Drei Patienten (10 %) produzierten zum Untersuchungszeitpunkt U3 keinen Speichel. Ein Patient (2 %) hatten eine starke Hyposalivation. Neun Patienten (28 %) hatten eine leichte Hyposalivation und 19 Patienten (60 %) hatten keine Hyposalivation (Abbildung 6).

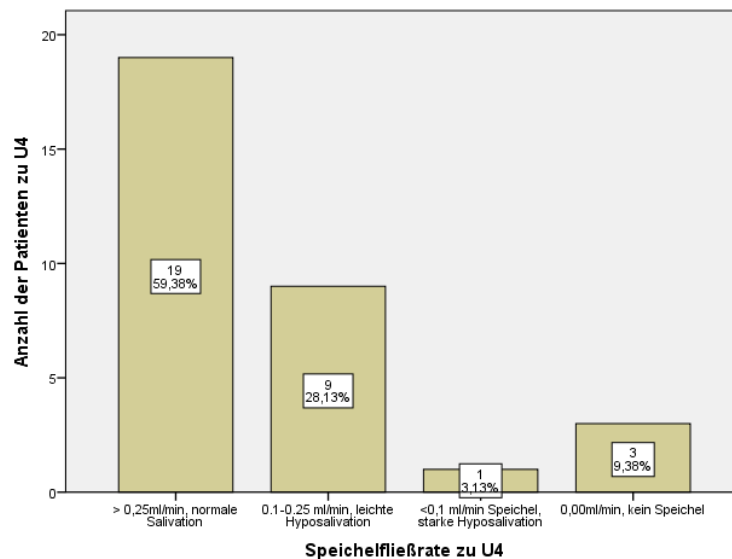


Abbildung 6: Speichelfließrate pro Patient unterteilt, U4

Die Auswertung der Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigte eine mediane Speichelfließrate bei 0.38 ml/min (Min. = 0.0 ml/min, Max. = 1.9 ml/min; Q1 = 0,14 ml/min; Q3 = 0,73 ml/min).

4.5.4 Evaluation der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischen Belastung zum Untersuchungszeitpunkt U4

Die Untersuchung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigte eine mediane Gesamtpunktzahl im OHIP-G14-Fragebogen bei 1.5 Punkten (Min. = 0, Max = Q1 = 0.0, Q3 = 11.5).

Die Untersuchung der einzelnen Subskalen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-G14-Fragebogens zum Untersuchungszeitpunkt U4 ergab folgende mediane Punktwerte:

- Funktionelle Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 6.0; Q1 = 0.0, Q3 = 3.0)
- Schmerzen: 0.0 (Min. = 0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = 2.0)
- psychisches Unwohlsein: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 3.0; Q1 = 0.0, Q3 = .75)
- physischen Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 8.0; Q1 = 0.0, Q3 = .75)
- psychische Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = .75)
- soziale Beeinträchtigung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 5.0; Q1 = 0.0, Q3 = 0.0)
- Benachteiligung/Behinderung: 0.0 (Min. = 0.0, Max. = 4.0; Q1 = 0.0, Q3 = 1.25)

Die Untersuchung von Angst und Depression anhand des HADS-Fragebogen zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigte einen mittleren Punktwert der Angstskaala des HADS – Fragebogen von 2.0 Punkten (Min. = 0, Max = 13; Q1 = 0.0, Q3 = 4.0)

Die Untersuchung der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zeigte eine mittlere Gesamtpunktzahl von 1.0 Punkten (Min. = 0, Max = 10; Q1 = 0.0, Q3 = 4.0).

4.5.5 Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U4

Die Untersuchung der Tumormarker zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigte folgende mediane Blutspiegel:

- Ferritin = 1201.00 ng/ml (Min.: 31.00 ng/ml; Max.: 6585.00 ng/ml; Q1 = 590.00 ng/ml; Q3 = 2491.00 ng/ml) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)
- Beta2-Mikroglobulin = 2.50 mg/l (Min.: 1.60 mg/l; Max.: 5.90 mg/l; Q1 = 2.20 mg/l; Q3 = 3,35 mg/l) (Referenzwert: 20-275 ng/ml)

- IgA = 0.82 g/l (Min.: 0.08 g/l; Max.: 1.62 g/l; Q1 = 0.58 g/l; Q3 = 1.09 g/l) (Referenzwert: 0,63-5,81 g/l)
- löslicher Interleukin 2-Rezeptor = 720.00 U/ml (Min.: 333.00 U/ml; Max.: 2221.00 U/ml; Q1 = 563.00 U/ml; Q3 = 998.00 U/ml) (Referenzwert: 158-623 U/ml)
- IL6 = 5.00 pg/ml (Min.: 2.00 pg/ml; Max.: 31.00 pg/ml; Q1 = 3.00 pg/ml; Q3 = 11.50 pg/ml) (Referenzwert: <27 pg/ml)
- IL8 = 10.60 pg/ml (Min.: 2.00 pg/ml; Max.: 481.20 pg/ml; Q1 = 6.20 pg/ml; Q3 = 25.35 pg/ml) (Referenzwert: <62 pg/ml)
- IGF1 = 121.00 ng/ml (Min.: 25.00 ng/ml; Max.: 235.00 ng/ml; Q1 = 99.50 ng/ml; Q3 = 146.75 ng/ml) (Referenzwert: 41-246 ng/ml)
- IGFBP3 = 4.20 ug/ml (Min.: 1.20 ug/ml; Max.: 5.60 ug/ml; Q1 = 3.18 ug/ml; Q3 = 4.78 ug/ml) (Referenzwert: 3,5-7,6 ug/ml)

4.6 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1 bis U4

4.6.1 Vergleich des Alkoholkonsums von U1 bis U4

Der Vergleich des Alkoholkonsums zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte eine Abnahme des Alkoholkonsums von U1 zu U2 (Wilcoxon-Test, $p = .04$) und von U1 zu U3 (Wilcoxon-Test, $p = .003$). Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U2 zu U4 bzw. U3 zu U4 zeigte sich eine Zunahme des Alkoholkonsums (Wilcoxon-Test, $p = .039$ bzw. $p = .031$) (Abbildung 7).

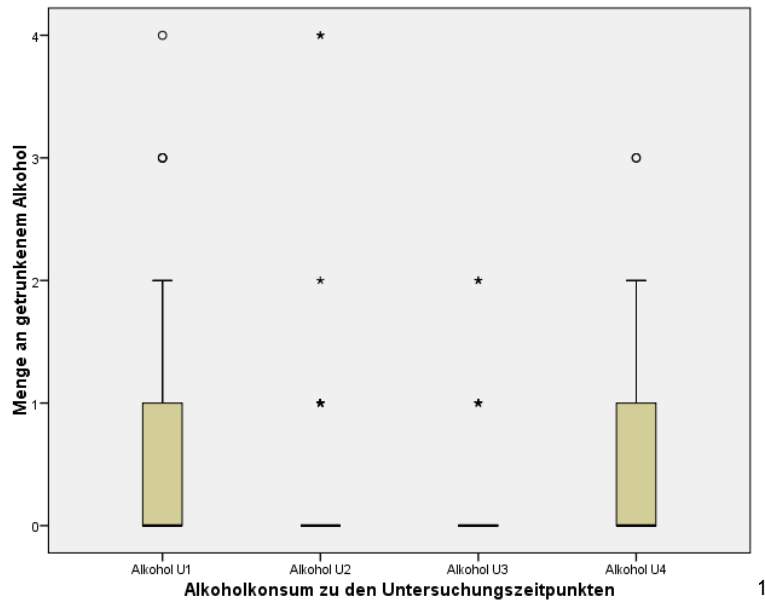


Abbildung 7: Vergleich des Alkoholkonsums von U1 bis U4

4.6.2 Vergleich des Tabakkonsums von U1 bis U4

Der Vergleich des Tabakkonsums zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte keine Veränderung des Tabakkonsums der Patienten.

4.6.3 Vergleich der Mundhygiene von U1 bis U4

Der Vergleich der mit dem API gemessenen Mundhygiene zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte keine Veränderung der Mundhygiene der Patienten (Wilcoxon-Test, $p > .05$) (Abbildung 8).

¹ 0 = kein Alkohol
 1 = ≤ 2 /Woche Alkohol
 2 = > 2 /Woche Alkohol
 3 = täglich

4 = keine Angabe

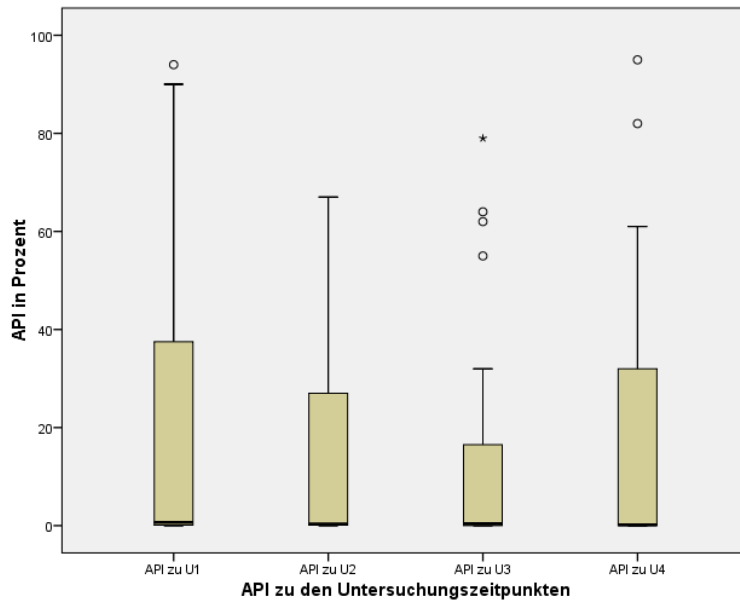


Abbildung 8: Vergleich der Mundhygiene zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.4 Vergleich der Ausprägung einer oralen GvHD von U1 bis U4

Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1 zu U2, U1 zu U3, U1 zu U4 und U2 zu U3 zeigte sich eine Zunahme der oralen GvHD gemessen anhand der Schubert-Skala (Wilcoxon-Test, $p = .00$, $p = .00$, $p = .018$ und $p = .023$). Weitere Veränderungen der oralen GvHD zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 wurden nicht nachgewiesen (Abbildung 9).

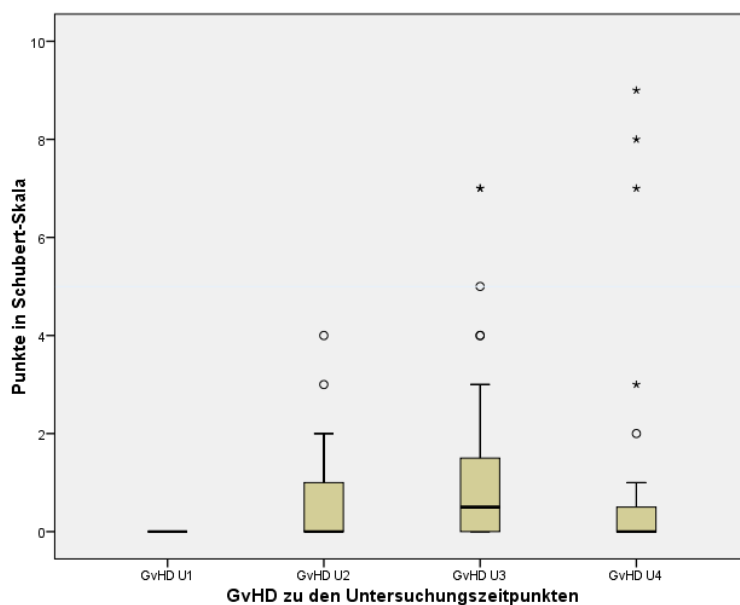


Abbildung 9: Vergleich der Ausprägung einer oralen GvHD von U1 bis U4

4.6.5 Vergleich der Speichelfließrate von U1 bis U4

Der Vergleich Speichelfließrate zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U2 einen Abfall der Speichelfließrate von 0,39 ml/min auf 0,24 ml/min. Mit 0.24 ml/min liegt der Median der Speichelfließrate zu U2 unter dem CutOff-Wert für eine Hyposalivation (0.25ml/min). Es wurden keine weiteren Änderungen der Speichelfließrate nachgewiesen (Tabelle 12 und Abbildung 10).

Untersuchungszeitpunkt	Speichelfließrate
U1	0,39 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max. = 2,80 ml/min; Q1 = 0,12 ml/min; Q3 = 0,61 ml/min)
U2	0,24 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max = 1,10 ml/min; Q1 = 0,03 ml/min; Q3 = 0,48 ml/min).
U3	0,34 ml/min (Min. = 0,00 ml/min, Max = 1,0 ml/min; Q1 = 0,06 ml/min; Q3 = 0,53 ml/min).
U4	0,38 ml/min (Min. = 0.0 ml/min, Max. = 1.9 ml/min; Q1 = 0,14 ml/min; Q3 = 0,73 ml/min)

Tabelle 13: Die Speichelfließrate im Verlauf

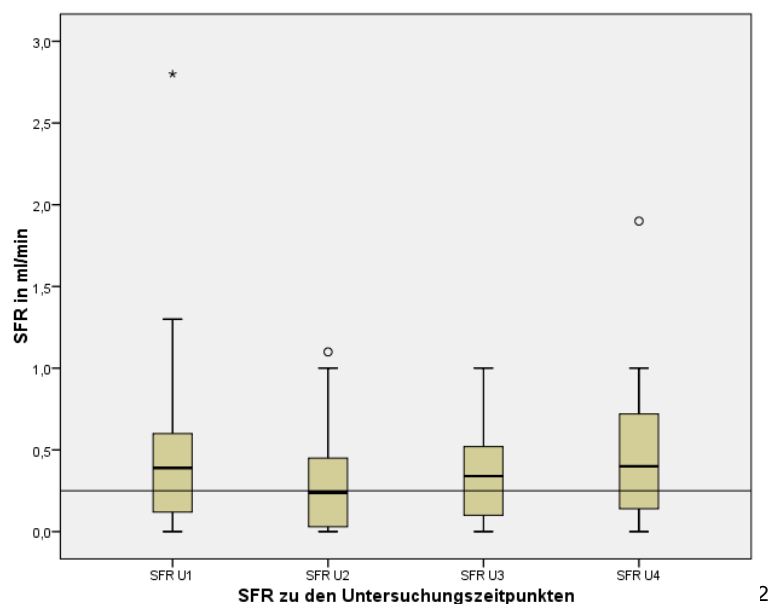


Abbildung 10: Verlauf der Speichelfließrate in ml/min zu den Untersuchungszeitpunkten

² Markierung: CutOff für Hyposalivation: 0,25ml/min

4.6.6 Vergleich der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität von U1 bis U4

Der Vergleich der Gesamtpunktzahl des OHIP-G14-Fragebogens zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu einer Tendenz zu einem Anstieg der Gesamtpunktzahl des OHIP-G14-Fragebogens von 2.00 auf 4.50 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .061$). Der Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1 zu U3 zeigte eine Zunahme der Gesamtpunktzahl von 2.00 auf 5.00 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .001$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl des OHIP-G14-Fragebogens zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 11).

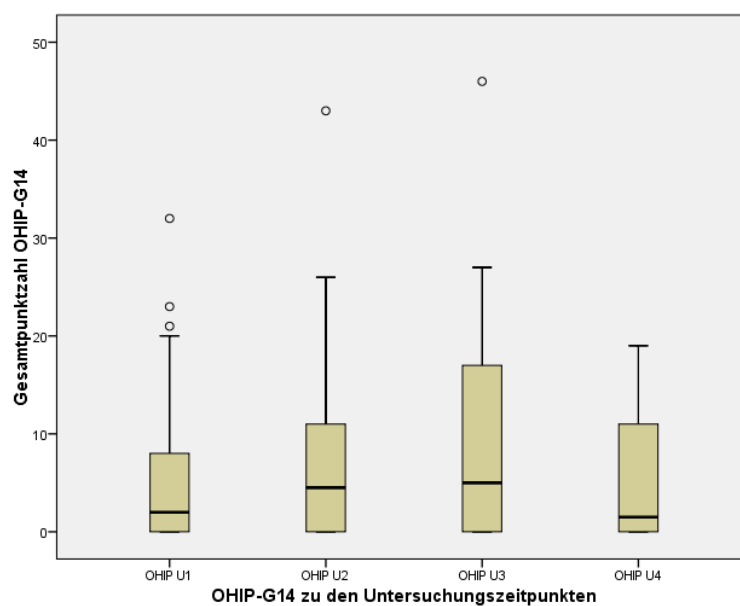


Abbildung 11: Verlauf OHIP-G14 zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Funktionelle Beeinträchtigung“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 bezogen zeigte von U1 zu U2 sowie U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl (Wilcoxon-Test; $p = .026$ bzw. $p = .015$). Zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten wurden keine Unterschiede der Subscala „Funktionelle Beeinträchtigung“ festgestellt (Abbildung 12).

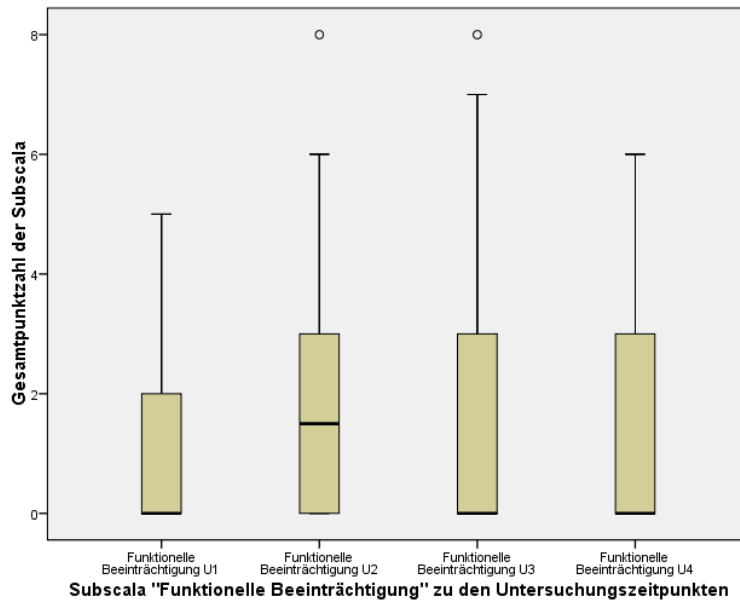


Abbildung 12: Verlauf Subscala "Funktionelle Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Schmerzen“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von den Untersuchungszeitpunkten U1 zu U3 und U1 zu U4 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl (Wilcoxon-Test; $p = .003$ bzw. $p = .007$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Schmerzen“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 13).

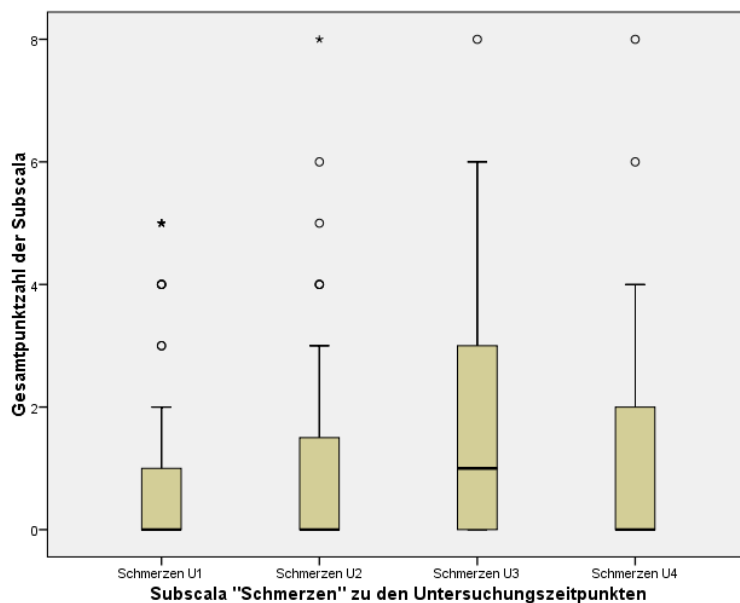


Abbildung 13: Verlauf Subscala "Schmerzen" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Psychisches Unwohlsein“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl der Subscala „Psychisches Unwohlsein“ I von 0.54 auf 1.22 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .004$). Vom Untersuchungszeitpunkt U3 fiel die Gesamtpunktzahl der Subscala „Psychisches Unwohlsein“ auf 0.44 Punkte zu U4 (Wilcoxon-Test; $p = .032$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Psychisches Unwohlsein“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 14).

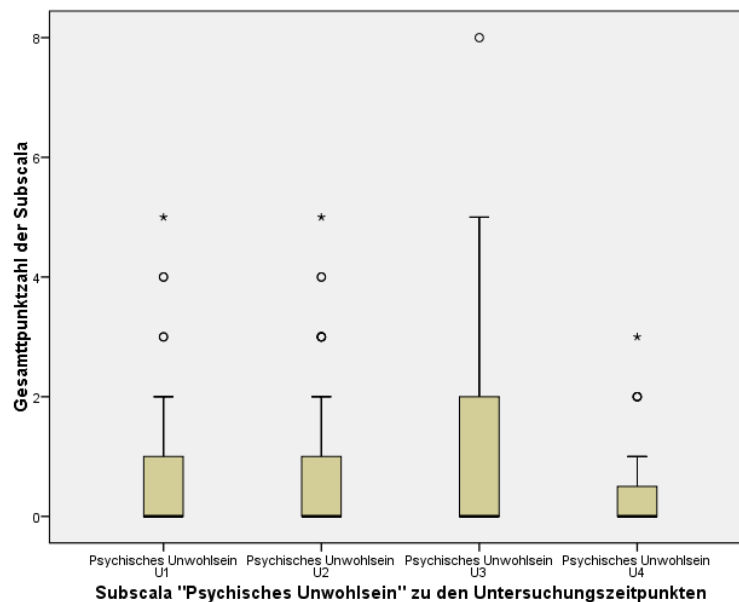


Abbildung 14: Verlauf Subscala " Psychisches Unwohlsein" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Physische Beeinträchtigung“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 bezogen auf die Subscala „Physische Beeinträchtigung“ zeigte von U1 zu U2 und von U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl (Wilcoxon-Test; $p = .05$ und $p = .01$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Physische Beeinträchtigung“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 15).

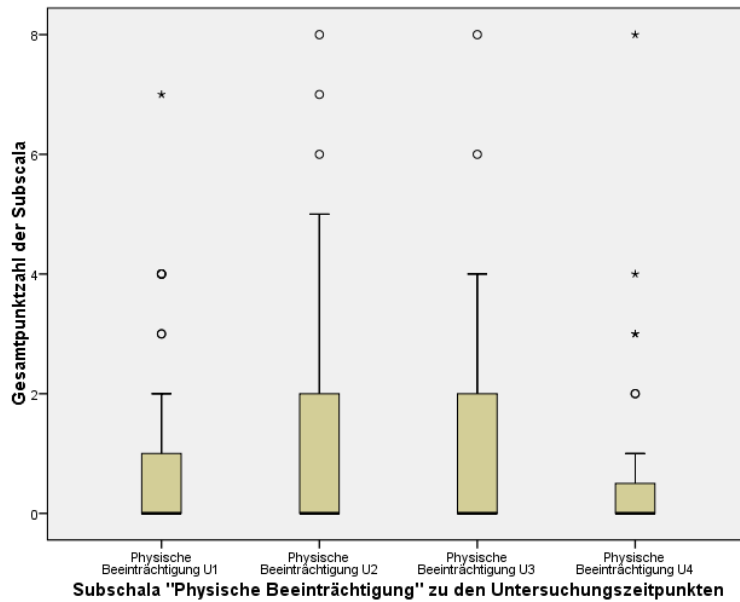


Abbildung 15: Verlauf Subscala "Physische Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Psychische Beeinträchtigung“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl von 0.52 auf 0.95 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .01$). Weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Psychische Beeinträchtigung“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten wurden nicht nachgewiesen (Abbildung 16).

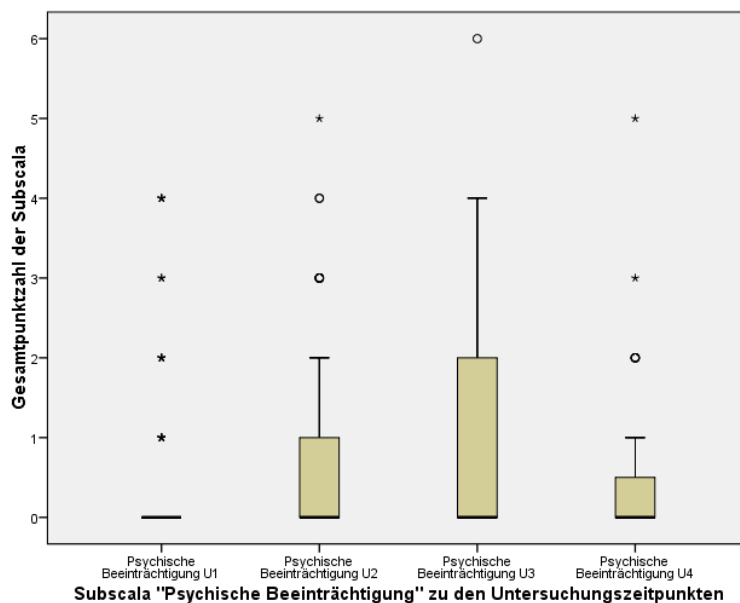


Abbildung 16: Verlauf Subscala "Psychische Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Soziale Beeinträchtigung“ zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl von 0.64 auf 1.02 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .05$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Soziale Beeinträchtigung“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 17).

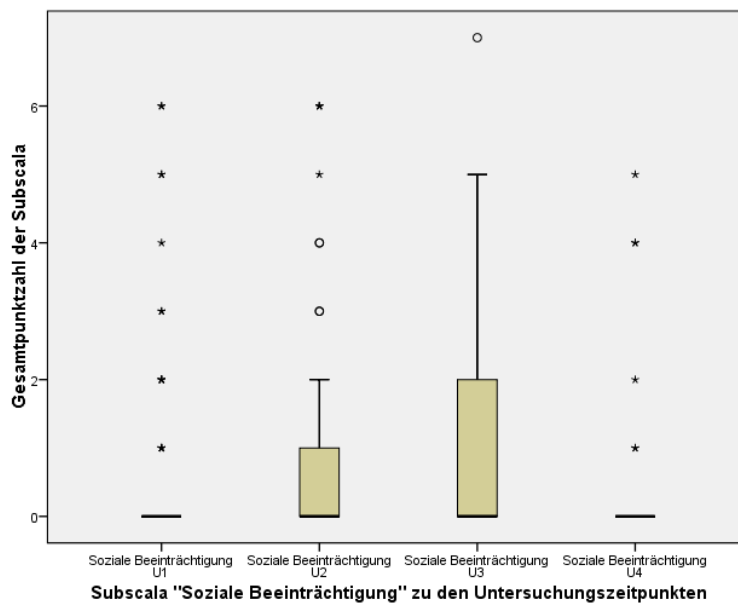


Abbildung 17: Verlauf Subscala "Soziale Beeinträchtigung" zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Subscala „Benachteiligung/Behinderung“ Untersuchungstermine U1 bis U4 bezogen auf die Subscala „Benachteiligung/Behinderung“ zeigte von U1 zu U3 eine Zunahme der Gesamtpunktzahl von 0.64 auf 1.17 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .03$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Subscala „Benachteiligung/Behinderung“ zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 18).

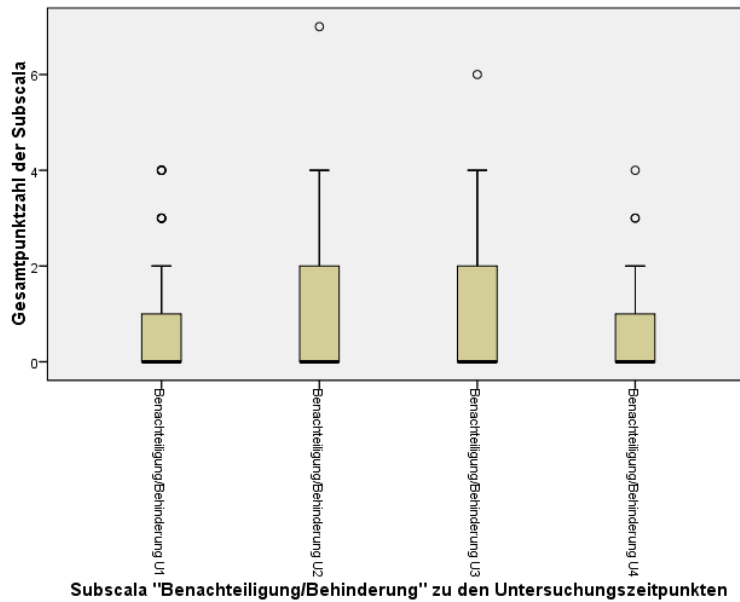


Abbildung 18: Verlauf Subscala "Benachteiligung/Behinderung" zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.7 Vergleich der psychischen Belastung von U1 bis U4

Der Vergleich der Gesamtpunktzahl der Angstskala des HADS-Fragebogens zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U4 eine Abnahme der Gesamtpunktzahl von 3 auf 1.5 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .004$). Es zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Gesamtpunktzahl der Angstskala des HADS-Fragebogens von U3 zu U4 ($p = .038$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Angstskala des HADS-Fragebogens zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 19).

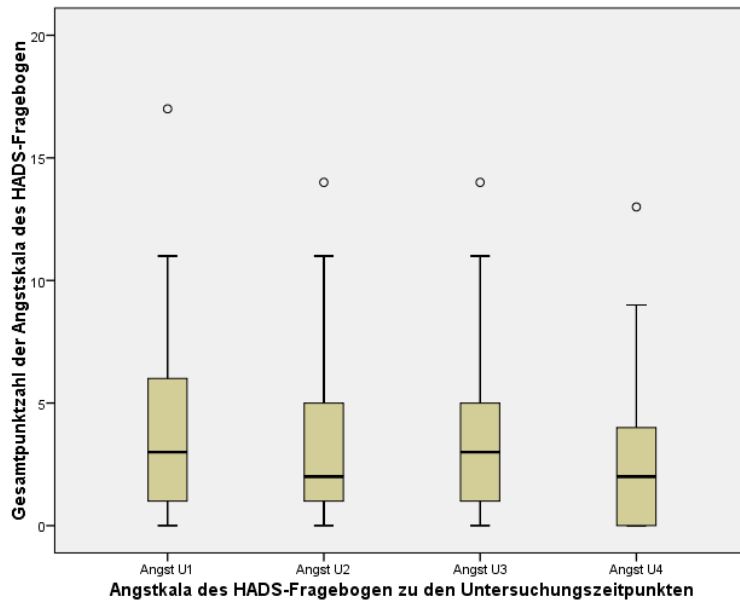


Abbildung 19: Verlauf Angstskala (HADS) zu den Untersuchungszeitpunkten

Der Vergleich der Gesamtpunktzahl der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U4 eine Abnahme der Gesamtpunktzahl von 3.01 auf 1.0 Punkte (Wilcoxon-Test; $p = .002$). Es zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Gesamtpunktzahl der Depressionsskala des HADS-Fragebogens von U3 zu U4 ($p = .005$). Es wurden keine weiteren Unterschiede bezogen auf die Gesamtpunktzahl der Depressionsskala des HADS-Fragebogens zwischen den restlichen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen (Abbildung 20).

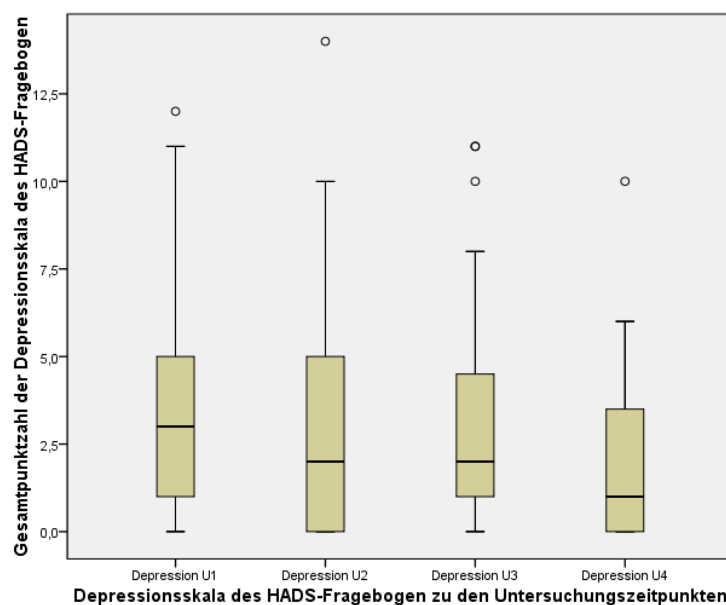


Abbildung 20: Verlauf Depressionsskala (HADS) zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.8 Vergleich des Ferritinspiegels von U1 bis U4

Der Vergleich des Ferritinspiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U2 einen Anstieg des Ferritinspiegels von 808.00 ug/l auf 1906.00 ug/l (Wilcoxon-Test; $p = .000$). Es folgte eine Abnahme des Ferritinspiegels auf 1560.00 ug/l ($p = .013$) zu U3. Dabei besteht ebenfalls ein Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = .016$). Zum Zeitpunkt U4 zeigte sich keine Veränderung (Abbildung 21).

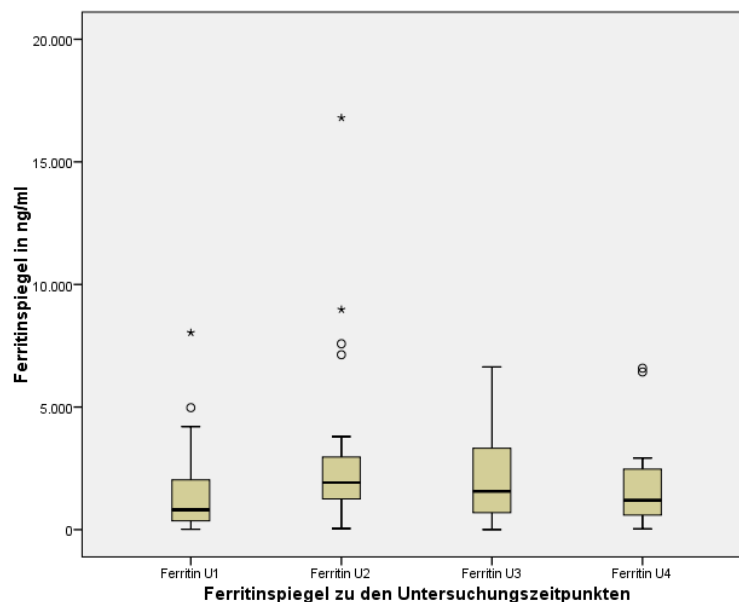


Abbildung 21: Verlauf Ferritin-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.9 Vergleich des Beta2-Mikroglobulin-Spiegels von U1 bis U4

Der Vergleich des Beta2-Mikroglobulin-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U4 einen Anstieg des Beta2-Mikroglobulinspiegel von 2.200 mg/l auf 3.45 mg/l (Wilcoxon-Test; $p < .001$). Es folgte eine Abnahme des Beta2-Mikroglobulinspiegel auf 2.80 mg/l ($p = .043$) zu U3.

Die Beta2-Mikroglobulin-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten U3 und U4 waren beide höher als zum Untersuchungszeitpunkt U1 ($p = .001$ bzw. $p < .001$). Weitere Unterschiede zwischen den Untersuchungsterminen wurden nicht nachgewiesen (Abbildung 22).

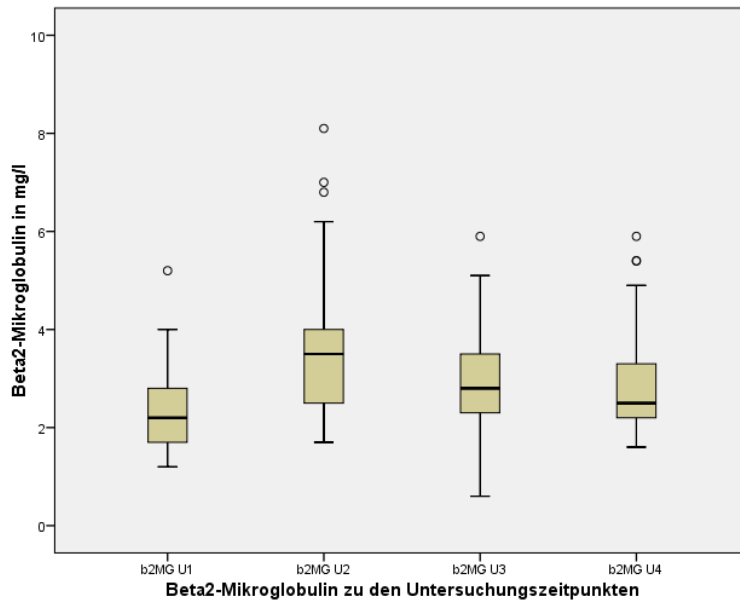


Abbildung 22: Beta2-Mikroglobulin-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.10 Vergleich des Immunglobulin A-Spiegels von U1 zu U4

Der Vergleich des Immunglobulin A-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U2 einen Abfall des IgA-Spiegels von 1.43 mg/l auf 0.7 mg/l (Wilcoxon-Test; $p = .000$). Die Immunglobulin A-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten U3 und U4 waren beide niedriger als zum Untersuchungszeitpunkt U1 ($p < .001$ bzw. $p < .001$). Weitere Unterschiede zwischen den Untersuchungsterminen wurden nicht nachgewiesen (Abbildung 23).

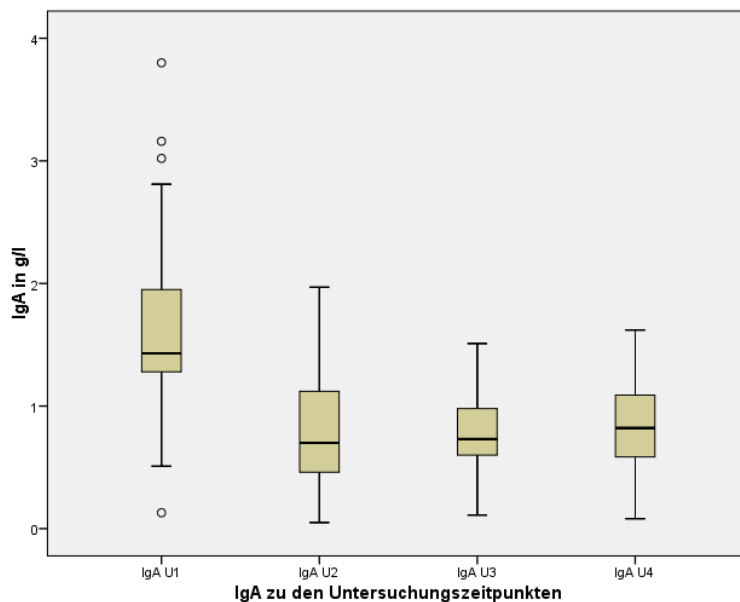


Abbildung 23: Verlauf IgA-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.11 Vergleich des löslichen Interleukin2-Rezeptor-Spiegels von U1 zu U4

Der Vergleich des löslichen Interleukin2-Rezeptor-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U4 wurde ein Anstieg des Spiegels vom löslichen Interleukin2-Rezeptor (Wilcoxon-Test; $p < .001$) nachgewiesen. Die löslichen Interleukin2-Rezeptor-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten U3 und U4 waren beide höher als zum Untersuchungszeitpunkt U1 ($p < .001$ bzw. $p = .001$). Weitere Unterschiede zwischen den Untersuchungsterminen wurden nicht nachgewiesen (Abbildung 24).

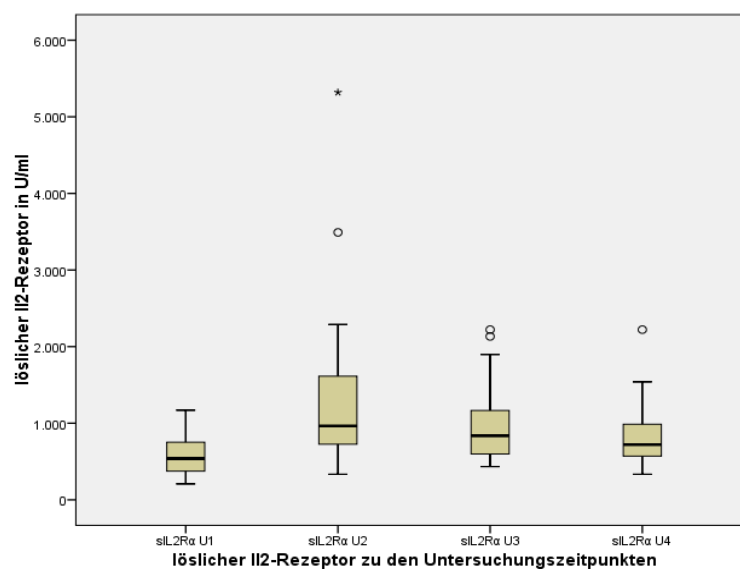


Abbildung 24: Verlauf löslicher Interleukin2-Rezeptor-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.12 Vergleich des Insulin-like-growth-factor 1-Spiegels von U1 zu U4

Der Vergleich des Insulin-like-growth-factor 1-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte von U1 zu U4 wurde ein Anstieg des IGF1-Spiegels von U1 zu U3 und zu U4 ein Abfall des IGF1-Spiegels ($p = .023$ bzw. $p = .001$). Der IGF1-Spiegel fiel zudem von U2 zu U3 ($p = .030$) und von U3 zu U4 ($p = .004$) ab. Es konnten keine weiteren Unterschiede des Insulin-like-growth-factor 1-Spiegels festgestellt werden (Abbildung 25).

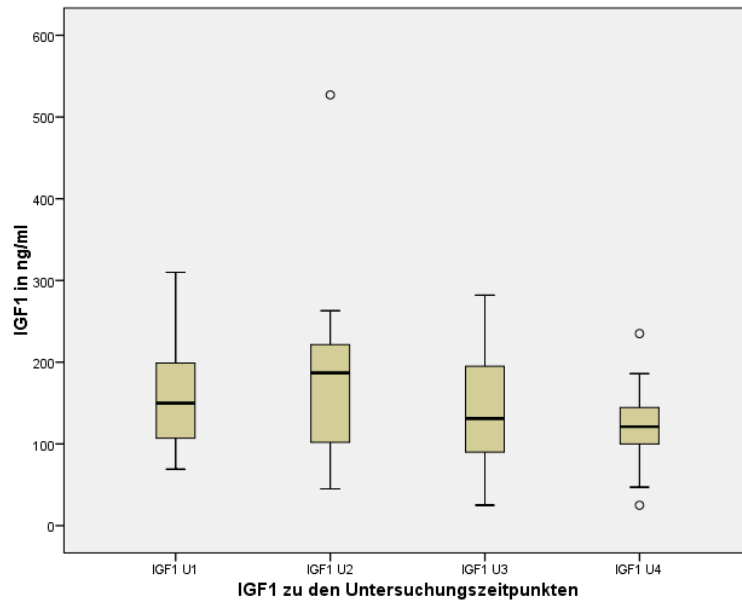


Abbildung 25: Verlauf IGF1-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.13 Vergleich des Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3-Spiegels

Der Vergleich Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U4 zeigte einen Anstieg des Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3-Spiegels von Untersuchungszeitpunkt U2 zu U3 ($p = .000$) und einen Abfall von Untersuchungszeitpunkt U3 zu U4 ($p = .000$). Es konnten keine weiteren Unterschiede des Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3-Spiegels festgestellt werden (Abbildung 26).

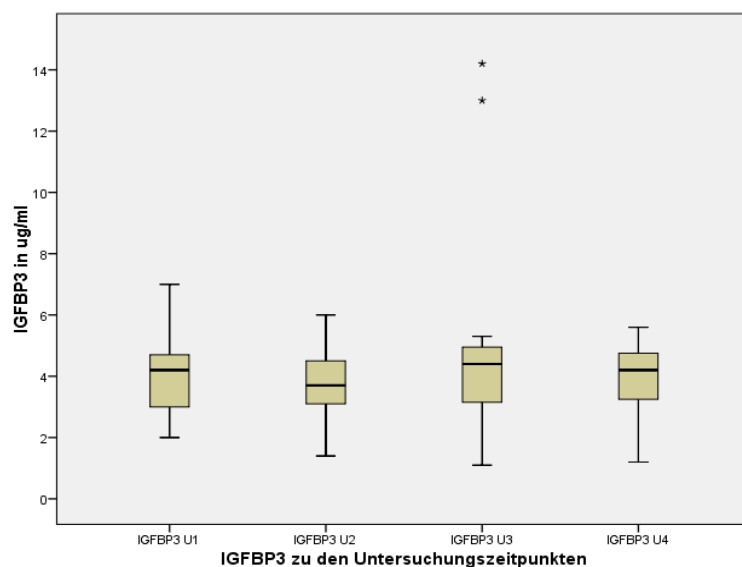


Abbildung 26: Verlauf IGFBP3-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.14 Vergleich des Interleukin-6-Spiegels von U1 zu U4

Die Analyse der Untersuchungszeitpunkte U1 – U4 bezogen auf den IL6-Spiegel zeigte keine Veränderungen des IL6-Spiegels zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Abbildung 27).

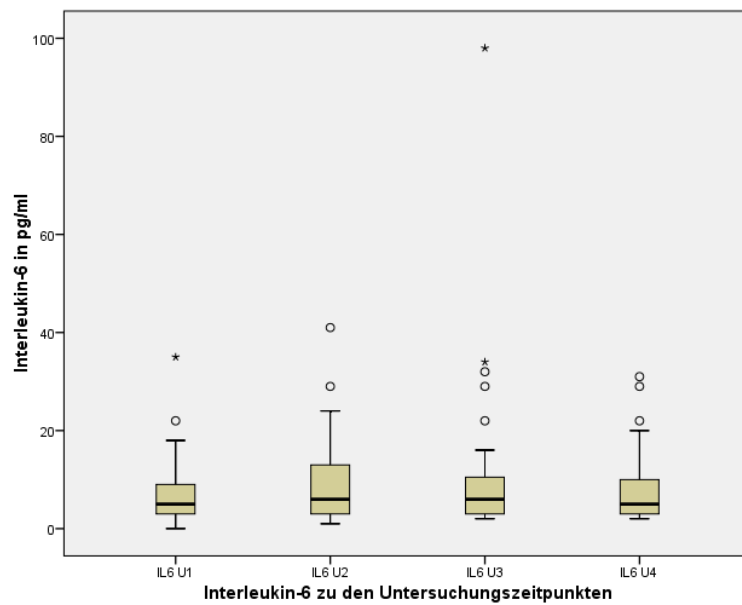


Abbildung 27: Verlauf Interleukin-6-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.6.15 Vergleich des Interleukin-8-Spiegels von U1 zu U4

Die Analyse der Untersuchungszeitpunkte U1 – U4 bezogen auf den IL8-Spiegel zeigte bis auf einen Abfall des IL8-Spiegels von U3 zu U4 ($p = .05$) keine Veränderungen des IL8-Spiegels zwischen den Untersuchungszeitpunkten (Abbildung 28).

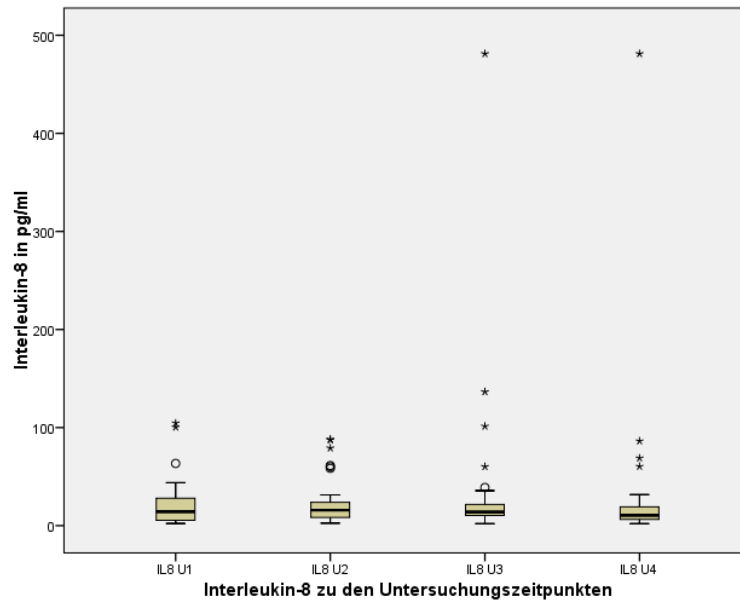


Abbildung 28: Verlauf Interleukin-8-Spiegel zu den Untersuchungszeitpunkten

4.7 Einflussfaktoren auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum der Patienten und der Angstskala des HADS-Fragebogens ($p = .01$, $r = .180$). Es wurde eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen der Depressionsskala des HADS-Fragebogens ($p = .06$, $r = .135$) festgestellt. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = .18$, $r = -.097$) und dem Alkoholkonsum. Es konnte gezeigt werden, dass der Tabakkonsum mit einer schlechteren mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht ($p = .05$, $r = .141$). Ein Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und der Angstskala ($p = .06$, $r = .134$) bzw. der Depressionsskala ($p = .14$, $r = .108$) des HADS Fragebogen konnte nicht festgestellt werden.

Die Auswertung der Daten zu mundgesundheitsbezogener Lebensqualität und der persönlichen Mundhygiene anhand des API zeigte einen Zusammenhang zwischen der gemessenen Plaquemenge und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität im OHIP-Fragebogen ($p < .001$, $r = .422$). Es konnte zudem ein Zusammenhang zwischen API und den Werten für Angst ($p < .001$, $r = .314$) und Depression ($p < .001$, $r = .386$) im HADS-Fragebogen gefunden werden.

4.8 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität über alle Untersuchungszeitpunkte U1 bis U4 zeigte einen Zusammenhang zwischen einer verminderten mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer niedrigen Speichelfließrate ($p = .02$, $r = .170$). Die Untersuchung der Subskalen des OHIP-G14-Fragebogens zeigte dabei vor allem einen Zusammenhang zwischen einer funktionellen Beeinträchtigung und einer verminderten Speichelfließrate ($p = .01$, $r = .222$). Zu den restlichen Subskalen

- Schmerzen ($p = .09$, $r = .122$)
- psychisches Unwohlsein ($p = .41$, $r = -.059$)
- physischen Beeinträchtigung ($p = .42$, $r = -.058$)
- psychische Beeinträchtigung ($p = .37$, $r = .064$)
- soziale Beeinträchtigung ($p = .06$, $r = .134$)
- Benachteiligung/Behinderung ($p = .44$, $r = -.055$)

konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

4.9 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und psychischer Belastung

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Speichelfließrate und den Angst- bzw- Depressionswerten des HADS-Fragebogens über alle Untersuchungszeitpunkte U1 bis U4 zeigte keinen Zusammenhang zwischen einer verminderten Speichelfließrate und verstärkten Ängsten ($p = .81$, $r = -.017$) oder Depressionen ($p = .36$, $r = .067$).

4.10 Der Zusammenhang zwischen mundgesundheitsbezogener Lebensqualität und psychischer Belastung

Es besteht ein Zusammenhang zwischen mundgesundheitsbezogener Lebensqualität (OHIP) und Angst/Depression (HADS). Hohe Punktzahlen in beiden Tests korrelieren dabei zu jedem Untersuchungszeitpunkt positiv ($p < .001$, $r = .472$ bzw. $.504$)

4.11 Der Zusammenhang von GvHD und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen GvHD und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität über alle Untersuchungszeitpunkte U1 bis U4 zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer GvHD und einer Verminderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = .01$, $r = .208$).

Die zusätzliche Untersuchung der Subscalen des OHIP-G14-Fragebogens zeigte dabei einen Zusammenhang des Schweregrades einer GvHD und den Bereichen Schmerzen ($p = .01$, $r = .268$), physische Beeinträchtigung ($p = .05$, $r = .148$), psychische Beeinträchtigung ($p = .05$, $r = .157$) und funktioneller Beeinträchtigung ($p = .05$, $r = .167$) der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zu den Subscalen

- psychisches Unwohlsein ($p = .11$, $r = .116$)
- soziale Beeinträchtigung ($p = .06$, $r = .138$)
- Benachteiligung/Behinderung ($p = .06$, $r = .135$)

konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer GvHD und hohen Werten für Angst ($p = .50$, $r = .422$) bzw. Depression ($p = .67$, $r = .673$) im HADS-Fragebogen wurde nicht festgestellt.

4.12 Die Tumormarker im Verlauf

4.12.1 Ferritin

Es konnte Zusammenhang ($p = .03$; $r = .202$) des Ferritinspiegels mit einer Hyposalivation festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Ferritinspiegel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht nachgewiesen werden ($p = .30$; $r = .099$), ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Ferritinspiegel und der Angstskala ($p = .25$; $r = .113$) bzw. der Depressionsskala ($p = .49$; $r = .068$) des HADS-Fragebogens.

4.12.2 Beta2-Mikroglobulin

Es konnte dabei zu allen Untersuchungszeitpunkten ein Zusammenhang des beta2-Mikroglobulinspiegels mit dem Grad der Hyposalivation nachgewiesen werden ($p = .09$; $r = .162$). Zudem bestand eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen dem Beta2-Mikroglobulinspiegels mit dem Gesamtpunktwert im OHIP-Fragebogen ($p = .01$; $r = .249$). Ein Zusammenhang zwischen beta2-Mikroglobulin und der Angstskala ($p = .43$; $r = -.076$) bzw. der Depressionsskala ($p = .94$; $r = .007$) des HADS-Fragebogen konnte dagegen nicht gezeigt werden.

4.12.3 Immunglobulin A (IgA)

Es zeigte sich eine Tendenz Zusammenhang ($p = .09$; $r = -.162$) mit dem Grad der Hyposalivation. Zu der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich kein Zusammenhang ($p = .50$; $r = -.064$). Ein Zusammenhang zwischen dem Immunglobulin A (IgA)-Spiegel und der Angstskala ($p = .37$; $r = .088$) bzw. der Depressionsskala ($p = .56$; $r = .057$) des HADS-Fragebogens konnte nicht gezeigt werden.

4.12.4 Löslicher Interleukin2-Rezeptor

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem löslichen Interleukin2-Rezeptor und der Speichelfließrate zeigte keinen Zusammenhang ($p = .16$; $r = .134$). Eine Verbindung bestand zwischen der Konzentration des Rezeptors und den Punktwerten im OHIP ($p = .02$; $r = .229$). Ein Zusammenhang zwischen dem löslichen Interleukin2-Rezeptor und der Angstskala ($p = .92$; $r = .010$) bzw. der Depressionsskala ($p = .47$; $r = .071$) des HADS-Fragebogens konnte nicht gezeigt werden.

4.12.5 Insulin-like-growth-factor 1

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Insulin-like-growth-factor 1 und der Speichelfließrate zeigte einen Zusammenhang ($p = .04$; $r = .197$). Es bestand ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Insulin-like-growth-factor 1 und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = .03$; $r = -.204$). Ein Zusammenhang zwischen dem Insulin-like-growth-factor 1 und der Angstskala ($p = .90$; $r = .013$) bzw. der Depressionsskala ($p = .34$; $r = -.094$) des HADS-Fragebogens konnte dagegen nicht gezeigt werden.

4.12.6 Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3

Die Untersuchung von Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3 und der Speichelfließrate zeigte einen Zusammenhang zwischen IGFBP3 und einer niedrigen Speichelfließrate ($p < .001$; $r = .393$). Es bestand ebenfalls ein negativer Zusammenhang zum OHIP-Fragebogen ($p < .001$; $r = -.422$). Es zeigte sich zusätzlich eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3 und der Angstskala des HADS-Fragebogens ($p = .08$; $r = -.170$). Ein Zusammenhang zur Depressionsskala des HADS-Fragebogens konnte nicht festgestellt werden ($p = .23$; $r = -.117$).

4.12.7 Interleukin 6

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem IL6-Spiegel und einer niedrigen Speichelfließrate festgestellt werden ($p = .30$; $r = .101$). Es zeigte sich eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen dem IL6-Spiegel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = .08$; $r = .064$). Ein Zusammenhang zwischen dem IL6-Spiegel und der Angstskala ($p = .53$; $r = .064$) bzw. der Depressionsskala ($p = .92$; $r = -.020$) des HADS-Fragebogens konnte nicht nachgewiesen werden.

4.12.8 Interleukin-8

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen IL8 und der Speichelfließrate zeigte sich kein Zusammenhang ($p = .30$; $r = .106$). Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem IL8-Spiegel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = .02$; $r = .245$).

Ein Zusammenhang zwischen dem Insulin-like-growth-factor 1 und der Angstskala ($p = .45$; $r = .078$) des HADS-Fragebogens konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Depressionsskala des HADS-Fragebogens und dem IL8-Spiegel ($p = .04$; $r = .217$).

5. Diskussion und Bewertung der Ergebnisse

5.1 Allgemeine Anamnese und Studienaufbau

Die Größe des Patientenkollektivs und die Verteilung der zugrunde liegenden Krankheiten entspricht dem vergleichbarer Studien bzw. liegt darüber [10, 128]. Durch unseren Versuchsaufbau war es möglich, eine große Anzahl an Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation zu untersuchen. Im Unterschied zu vielen anderen Studien erfolgte in dieser Studie eine Untersuchung bis ein Jahr nach der Stammzelltransplantation, was über den Untersuchungszeitraum anderer Studien (in der Regel nur wenige Monate nach Stammzelltransplantation [34, 48]) hinaus geht. Dies führt zu neuen Erkenntnissen zum Verlauf der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

5.2 Der Einfluss von Zahnersatz und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Art des Zahnersatzes und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies widerspricht bisherigen Erkenntnissen der Zahnmedizin, die zeigten, dass herausnehmbarer Zahnersatz mit einer schlechteren mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist [129]. Dies lässt sich einzig allein dadurch erklären, dass unter den Belastungen einer allogenen Stammzelltransplantation die Beeinträchtigung eines Zahnersatzes in den Hintergrund treten und andere Faktoren, wie zum Beispiel die Speichelfließrate oder das Vorliegen einer GvHD im Vordergrund der Beeinträchtigungen stehen.

5.3 Der Zusammenhang zwischen Alkohol und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung

Wie schon Maida et al. (2013) [61] konnte auch in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des OHIP-Fragebogens festgestellt werden. Hierzu muss gesagt werden, dass der Großteil der Patienten, die überhaupt Alkohol während der Studie tranken, dies nur sehr selten (<2/Woche) tat. Für eine Aussage zur Beeinflussung der

mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität durch höhere Alkoholmengen hat diese Studie wenig Aussagekraft.

Auch ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Alkohol und Angst bzw. Depressionen konnte nicht nachgewiesen werden.

Zwar konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Angststörungen nachweisen [62, 63], in der vorliegenden Studie ist aber auch bei erhöhten Werten der Angstsкала des HADS Fragebogen nicht vom Vorliegen einer Angststörung im Sinne einer psychiatrischen Erkrankung sondern von einer realen und physiologischen Angst vor einer lebensbedrohlichen Erkrankung und Behandlung auszugehen. Ähnlich verhält es sich beim Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Depressionen. Hohe Werte im HADS im Rahmen einer Stammzelltransplantation sind nicht als eine manifeste Depression zu werten, sondern als eine reaktive depressive Verstimmung im Rahmen einer schweren körperlichen Erkrankung. Zudem wurde der Tabak- und Alkoholkonsum der Patienten mutmaßlich mehr durch die Nachsorgeempfehlungen und Befürchtungen vor negativen Konsequenzen durch Alkoholkonsum beeinflusst als durch ihre psychische Verfassung.

5.4 Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung

In der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen einer Studie an gesunden (nicht an einer malignen Erkrankung erkrankten) Patienten. Dort wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen Tabakkonsum und einer verminderten mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt [61].

Es konnte zudem eine Korrelation von Tabakkonsum und der Angstsкала im HADS-Fragebogen festgestellt werden. Aus diesem statistischen Zusammenhang lässt sich keine Kausalität zu schließen. Ob ängstliche Patienten z.B. im Sinne einer Selbstmedikation mehr geraucht haben oder die Patienten, die Tabak konsumieren mehr Angst haben lässt sich aus den Daten nicht abschließend klären. Ein Zusammenhang zwischen Rauchen der Depressionssкала konnte nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist mit dem systematischen Review von 2017 zu diesem Thema [69],

dass den Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Depression bzw. Ängsten untersuchte, kompatibel. Dort wurden 148 Studien zusammengefasst und nach Raubeginn, aktuellem Status (Raucher vs. ehemaliger Raucher), Häufigkeit und Stärke analysiert. Ein Teil der Studien zeigte einen Zusammenhang (ca. 50%), ein anderer Teil zeigte keinen Zusammenhang. Viele der Studien, die einen Zusammenhang aufzeigen konnten, zeigten, dass Rauchen eine Folge von vorhandenen Ängsten oder Depressionen sein kann. Dies deutet darauf hin, dass viele Patienten das Rauchen als eine Art Selbstmedikation verwenden. Es gab allerdings auch Studien, die zeigten, dass erst auf Tabakkonsum hin Ängste und Depressionen folgten. Zudem zeigte auch ein Review mehrerer Studien keinen Zusammenhang [69]. Eine abschließende und vollumfängliche Erklärung kann die hier vorgestellte Studie letztlich nicht liefern, weiterer Untersuchungen zum genauen Zusammenhang sind notwendig.

5.5 Der Zusammenhang zwischen Mundhygiene und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung

Die vorliegende Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der persönlichen Mundhygiene – gemessen mit dem API – und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei konnte bei Patienten mit hohen Werten im API im Schnitt höhere Punktwerte in OHIP- und HADS-Fragebögen beobachtet werden. Eine schlechtere Mundhygiene scheint also mit einer schlechteren mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität verknüpft zu sein. Diese Werte zeigen allerdings nicht, ob der Biofilm zunimmt, weil der Patient beispielsweise auf Grund von Schmerzen nicht mehr ausreichend Mundhygiene betreiben kann oder durch depressive Symptome nicht mehr den Antrieb hat, sich die Zähne zu putzen. Vergleichsstudien zum Zusammenhang zwischen API und OHIP/HADS konnten nicht gefunden werden.

5.6 Die Speichelfließrate

Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zeigte sich eine deutliche Abnahme der Speichelfließrate nach dem Untersuchungszeitpunkt U1 mit der niedrigsten Speichelfließrate zum Untersuchungszeitpunkt U2. Danach zeigte sich eine Normalisierung der Speichelfließrate bis Untersuchungszeitpunkt U4

Die Abnahme der Speichelfließrate nach U1 deckt sich mit vergleichbaren Studien [32, 34]. Eine vergleichbare Studie zeigte 6 Monate nach der Stammzelltransplantation ebenfalls eine verringerte Speichelfließrate [130]. Ein Jahr nach der allogenen Stammzelltransplantation kam es im Schnitt zu einer vollkommenen Erholung der Speichelfließrate. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen mehrerer Studien [32, 130], die eine Normalisierung der Speichelfließrate ein Jahr nach der Stammzelltransplantation nachwiesen. Gründe für die verminderte Speichelfließrate nach der Stammzelltransplantation sind v.a. Chemotherapeutika [30, 31] oder die Entwicklung einer GvHD [23, 33].

5.7 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität/psychischer Belastung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine Abnahme der Speichelfließrate nach der allogenen Stammzelltransplantation und eine Abnahme der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gründe hierfür dürften v.a. in den von einer Mundtrockenheit verursachten Beschwerden wie ein Brennen der Zunge, Zahnfleischbluten, eine rissige Mundschleimhaut, ein latentes Durstgefühl, Taubheitsgefühle sowie Probleme beim Schlucken oder Sprechen sein. Eine verstärkte Tendenz zu ängstlichen und depressiven Gedanken nach der allogenen Stammzelltransplantation konnte nicht festgestellt werden.

5.8 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und mundgesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des OHIP-G14-Fragebogens

Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der durchschnittlichen Punktzahl im OHIP-Fragebogen nach der allogenen Stammzelltransplantation. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bezinelli et. al. (2016). In dieser Studie wurde allerdings nur der erste Monat nach der Stammzelltransplantation untersucht [48]. In der vorliegenden Studie wurde die Mundgesundheit der Teilnehmer bis ein Jahr nach der allogenen Stammzelltransplantation untersucht, wozu bisher keine Untersuchungen existieren. Es zeigte sich ein Anstieg der erreichten Punkte im OHIP bis zu einem Maximum an Tag 200. An diesem Tag hatte auch der mittlere Punktwert der Schubert-Skala als Maß für

die GvHD im Mund seinen Höchstwert erreicht. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Review aus dem Lancet von 2009 [20], das die orale GvHD als Teil der chronischen GvHD bezeichnet. Die Grenzen von akuter zu chronischer GvHD sind allerdings fließend, sodass bei typischen Symptomen einer chronischen GvHD schon zwei Monate nach einer Stammzelltransplantation von einer gesprochen werden kann [118]. In der vorliegenden Studie wurde dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Stärke der GvHD im Mund, gemessen mit der Schubert-Skala, und Punktwerten im OHIP gefunden. Daraus lässt sich schließen, dass eine starke Abstoßungsreaktion im Mund zu einer Verminderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen einer Hyposalivation und dem OHIP-Fragebogen festgestellt werden, was darauf schließen lässt, dass das Vorliegen einer Hyposalivation mit Einschränkungen in der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Eine Untersuchung von Ahmad et. al (2017) zeigt ähnliche Ergebnisse [131]. Auch hier wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Speichelfließrate und erhöhten Punktwerten im OHIP-Fragebogen nachgewiesen. In dieser Studie wurde ebenfalls der OHIP 14 zur Überprüfung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Die Studienteilnehmer unterschieden sich aber hinsichtlich des Geschlechtes (dort ausschließlich Männer) und des Durchschnittalters (dort ca. 10 Jahre höher). Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass diese beiden Unterschiede das Ergebnis beeinflussen.

5.9 Der Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und psychischer Belastung anhand des HADS-Fragebogens

Hohe Punktwerte im OHIP-G14-Fragebogen korrelierten mit hohen Punktwerten im HADS-Fragebogen. Es scheint dabei nur logisch, dass vor allem bei Problemen in der Mundhöhle viele Ängste bei den Patienten aufkommen, was mit depressiven Verstimmungen einhergeht. Eine Studie von Kuba et al. (2017) zeigte vor der allogenen Stammzelltransplantation ein Maximum an Angst, nach der allogenen Stammzelltransplantation kam bei den Patienten zu einem Absinken der Angstwerte im HADS-Fragebogen auf das Level der Normalbevölkerung [56]. Dies impliziert, dass die Angst vor der allogenen Stammzelltransplantation und der Zeit im Krankenhaus vorherrschend ist. Wenn diese Zeit vorüber ist, nimmt die Angst der Patienten deutlich ab. Dies deckt

sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die durchschnittlichen Punktwerte für Depression stiegen nach der Stammzelltransplantation zunächst ein wenig an um dann wieder abzufallen. In vergleichbaren Studien wurden nach einem Jahr Punktzahlen auf Ausgangsniveau [56] bzw. darunter [132] festgestellt. In der vorliegenden Studie waren die Werte leicht unter Ausgangsniveau. Dies könnte unter anderem an einer geringeren Probandenzahl der vorliegenden Studie als in der Vergleichsstudie [56] liegen. Zudem war die Vergleichsstudie eine multizentrische Studie verschiedener Kliniken im Vergleich zu dieser monozentrischen Studie. Eine Beeinflussung der Werte durch Klinik-spezifische Faktoren ist dabei nicht unwahrscheinlich.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Hyposalivation und den Angst- bzw. Depressionsskalen im HADS-Fragebogen nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass allein eine erniedrigte Speichelfließrate keine erhöhten Angst- bzw. Depressionswerte mit sich bringt. Nur wenn Probleme im Mundraum – nachgewiesen mit Auffälligkeiten im OHIP-Fragebogen – dazukommen, scheint sich dies auf Angst – bzw. Depressionsskalen auszuwirken. Almstahl et al. (2019) wiesen einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Speichelfließrate und erhöhten Punktwerten im HADS-Fragebogen nach, was hier nicht wiederholt werden konnte [57]. Almstahl untersuchte allerdings die stimulierte Speichelfließrate, in dieser Studie wurde die unstimulierte Speichelfließrate untersucht, was diese Unterschiede erklären könnte. Zudem wurden in der Vergleichsstudie Patienten nach Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Eine Beeinflussung der Beantwortung des HADS-Fragebogens durch eine andere Grunderkrankung ist dabei durchaus möglich. Da sich eine Stammzelltransplantation stark auf den ganzen Körper auswirkt, besteht die Möglichkeit, dass die Bewertung einer niedrigen Speichelfließrate unter Berücksichtigung der anderen Einschränkungen durch die Stammzelltransplantation in den Hintergrund gerät.

Auch Gholami et al. (2017) wiesen einen Zusammenhang zwischen Angst/Depression und der Speichelfließrate nach, was in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte. In dieser Studie wurde die unstimulierte Speichelfließrate untersucht, allerdings wurden gesunde Patienten randomisiert aufgenommen [133]. Auch hier ist eine Veränderung der Ergebnisse durch die Grunderkrankung möglich.

5.10 Die Tumormarker

5.10.1 Ferritin

In dieser Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Hyposalivation und dem Ferritinspiegel. Dieser Zusammenhang widerspricht dabei mehreren Studien [78, 79]. Dies lässt vermuten, dass zwischen diesen Parametern in der Studie ein rein statistischer und kein kausaler Zusammenhang besteht. Ferritin als akute-Phase-Protein könnte dabei auf etwaige Entzündungen im Mundbereich schließen lassen, die zu einer verringerten Speichelfließrate führen können. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist ein Eisenüberschuss nach mehreren Bluttransfusionen. Takeda und Ohya beschrieben 1987 dabei einen Fall, bei dem eine Patientin nach mehreren Eisengaben und Bluttransfusionen nach einer Chemotherapie über eine Hyposalivation klagte. Eine Speicheldrüsenbiopsie zeigte dabei eine funktionelle Speicheldrüsenbeschädigung, die bei abnehmenden Eisen-Spiegeln reversibel war [80]. Bluttransfusionen sind nach Stammzelltransplantationen eher Regel als Ausnahme, sodass auch diese Theorie durchaus denkbar wäre. Eine abschließende Überprüfung ist hierbei nicht möglich, da zu den Ferritinspiegeln keine Eisen-Spiegel vorliegen, auch eine Biopsie der Speicheldrüsen ist nachträglich nicht möglich. Es handelt sich bei dem beschriebenen Fall um einen einzelnen Fallbericht, dessen Aussagekraft durch ein fehlendes Patientenkollektiv äußerst beschränkt ist, für ein abschließendes Urteil sind weitere Studien notwendig.

In dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Speichelfließrate und HADS-Fragebogen. Zwar ist ein Zusammenhang von Eisenmangel (niedriger Ferritinspiegel) und Depressionen bekannt [81], in dieser Studie ist das Ferritin durch die Stammzelltransplantation aber mehr als akute-Phase-Protein zu sehen, dass keinen Hinweis auf den tatsächlichen Eisenstatus der Patienten gibt. Ein Zusammenhang zu Depressionen ist daher nicht zu erwarten.

5.10.2 Beta2-Mikroglobulin

In dieser Studie konnte ein starker Zusammenhang zwischen dem Beta2-Mikroglobulinspiegel und einer Hyposalivation gezeigt werden. Da Beta2-Mikroglobulin auch als

Marker für eine GvHD dienen kann [82] und eine GvHD in der Regel mit einer Hyposalivation einhergeht [23-25], ist dieses Ergebnis sehr gut mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft vereinbar.

In diesem Zusammenhang ist aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Tendenz zu einem Zusammenhang mit der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen. Über alle Untersuchungszeitpunkte korrelierten OHIP und die Speichelfließrate bzw. Hyposalivation miteinander. Eine Korrelation zwischen dem Beta2-Mikroglobulinspiegels ist daher die logische Konsequenz.

Da eine Hyposalivation in dieser Studie zu keinem Zeitpunkt mit den Punktskalen im HADS-Fragebogen korrelierte, ist auch hier kein Zusammenhang zwischen dem beta2-Mikroglobulinspiegel mit dem HADS-Fragebogen zu erwarten.

5.10.3 Immunglobulin A (IgA)

In der vorliegenden Studie konnte ein deutliches Absinken des Serum-IgA-Spiegels nach der allogenen Stammzelltransplantation beobachtet werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls ein Absinken des Serum-IgA-Spiegels nach einer Stammzelltransplantation und einen Zusammenhang mit einer GvHD feststellen konnten [86, 87]. Zudem zeigte sich in dieser Studie eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen dem IgA-Spiegel und dem Grad der Hyposalivation. Bei Patienten mit einer GvHD sind die IgA-Spiegel regelhaft deutlich vermindert [87], sodass eine positive Korrelation zu erwarten ist, was in dieser Studie bestätigt werden konnte.

Ein Zusammenhang zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht nachgewiesen werden. Zwar wäre ein Zusammenhang bei einer Korrelation zum Grad der Hyposalivation zu erwarten gewesen, jedoch bedeutet eine Hyposalivation nicht zwangsläufig eine Einschränkung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Punktskalen für Angst und Depression um HADS-Fragebogen gefunden. Eine Studienlage dazu existiert derzeit nicht.

5.10.4 Löslicher Interleukin2-Rezeptor

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Spiegel des löslichen Interleukin2-Rezeptors und einer Hyposalivation festgestellt werden, jedoch ein Zusammenhang mit der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigte sich nach der Stammzelltransplantation ein Anstieg des löslichen Interleukin2-Rezeptors. Dies und der Zusammenhang mit der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität deckt den bisherigen Studien zum löslichen Interleukin2-Rezeptor, die einen starken Zusammenhang zu einer GvHD [26, 92, 93] und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität [26] aufzeigen.

Ein Zusammenhang mit Ängsten und Depressionen konnte nicht gezeigt werden.

5.10.5 Insulin-like-growth-factor 1 und Insulin growth factor binding protein 3

Wie schon in der Literaturdiskussion beschrieben sind der Insulin-like-growth-factor 1 und das Insulin-growth-factor-binding-protein 3 sehr eng miteinander verknüpft, so dass hier eine gemeinsame Betrachtung erfolgen soll.

Diese Studie zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Insulin-like-growth-factor 1 (IGF1) bzw. dem Insulin growth factor binding protein 3 und dem Grad der Hyposalivation. Zu einem direkten Zusammenhang zwischen dem IGF1-Spiegel bzw. dem Insulin growth factor binding protein 3 und dem Ausmaß der Hyposalivation gibt es derzeit keine vergleichbaren Studien. Es existieren allerdings Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einer GvHD, die häufig zu einer Verminderung der Speichelfließrate führt, und dem IGF1-Spiegel bzw. dem Insulin growth factor binding protein 3 [96, 134] bzw. der IGF1-RNA-Expression nach einer allogenen Stammzelltransplantation [97] aufzeigen konnten. Somit lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht mit der Auswirkung einer GvHD auf den Speichelfluss erklären, da sonst keine Korrelation zu erwarten wäre. Dabei ist eine GvHD nicht zwangsläufig mit einer verminderten Speichelfließrate vergesellschaftet, was gewisse Unterschiede zwischen den Studien erklären könnte. Auch andere Bewertungsmaßstäbe bei der Beurteilung (in diesen Studien wurde nicht die Schubert-Skala zur Beur-

teilung ob eine GvHD vorliegt verwendet), einer GvHD können die Unterschiede erklären. Zudem unterscheiden sich die Untersuchungszeiträume der Studien erheblich. Die Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zeigten, untersuchten die Probanden im Zeitraum eines Monats nach der Stammzelltransplantation [96, 97]. Diese Studien können daher höchsten eine akute GvHD ausschließen. Die vorliegende Studie untersuchte die Patienten bis ein Jahr nach der Stammzelltransplantation, in welchem erhebliche Änderungen des Spiegels möglich sind. Auswirkungen einer GvHD auf den Mundraum und die Speichelfließrate finden sich v.a. bei der chronischen GvHD ab Tag 100 nach der allogenen Stammzelltransplantation [20], welche in den o.g. Studien nicht berücksichtigt wird. Es ist somit möglich, dass ein Zusammenhang zur GvHD vorliegt, welcher in diesen Studien nicht deutlich wurde. Die aktuelle Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen dem IGF1-Spiegel bzw. dem Insulin growth factor binding protein 3-Spiegel und dem Grad der Hyposalivation, was eine Verbindung zur GvHD wahrscheinlich macht.

Da der IGF1-Spiegel und der Insulin growth factor binding protein 3-Spiegel deutlich mit dem Grad der Hyposalivation korreliert scheint die ebenfalls nachgewiesene Korrelation zum OHIP-Fragebogen naheliegend. Wie diese Studie zeigte, besteht eine deutliche Korrelation zwischen einer Hyposalivation und Punktwerten im OHIP-Fragebogen, was diesen Zusammenhang schlüssig macht.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem IGF1-Spiegel dem HADS-Fragebogen gezeigt werden. Bisherige Daten lieferten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem IGF1-Spiegel [101]. Auch wenn man höhere Punktwerte im HADS-Fragebogen keineswegs mit dem Vorliegen einer Depression gleichsetzen kann, passen die Daten dieser Studie somit in den bisherigen Stand der Wissenschaft.

Anders als der IGF1-Spiegel zeigt der IGFBP3-Spiegel eine Tendenz zu einem Zusammenhang zur Angstskala des HADS-Fragebogens. In der derzeitigen Literatur gibt es keine Studien zum Zusammenhang zwischen dem IGFBP3-Spiegel und ängstlichen bzw. depressiven Symptomen. Da in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen IGF1 und dem HADS-Fragebogen gefunden wurde, ist diese Korrelation derzeit nicht zu erklären.

5.10.6 Interleukin-6

Im Verlauf der vorliegenden Studie zeigte sich eine Tendenz zu einem Anstieg des IL6-Spiegels nach der allogenen Stammzelltransplantation. Da bisher nicht abschließend geklärt ist, ob und wie IL6 mit der Entwicklung einer GvHD zusammenhängt ist es nicht verwunderlich, in dieser Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen IL6 und der Speichelfließrate gefunden zu haben.

Ein signifikanter Zusammenhang zum OHIP-Fragebogen konnte nicht gefunden werden, wenn auch eine Tendenz erkennbar war. Dies deckt sich mit bisherigen Studienergebnissen, die einen Zusammenhang zwischen IL-6-Spiegeln und einer Verschlechterung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten [109]. Ein Zusammenhang zu Angst und Depression mit dem HADS-Fragebogen wurde nicht nachgewiesen. Dies widerspricht Studien an chronisch kranken Patienten [110, 111]. Im Gegensatz zu diesen Studien befanden sich die Patienten unserer Studie im Begriff der Heilung bzw. hatten den risikoreichsten Teil der Behandlung hinter sich. Ein Einfluss auf die Ausbildung einer Depression ist durchaus möglich. Zudem lag bei den Patienten der Vergleichsstudien keine GvHD vor, welche enorme Auswirkungen auf die IL-6-Spiegel hat. Durch diesen Einflussfaktor ist ein Vergleich der Studien sehr schwer. Es ist zu vermuten, dass der Einfluss der GvHD schwerer wiegt als der der Depression und ein potentieller Zusammenhang somit verschleiert wird.

5.10.7 Interleukin 8

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Interleukin 8 und der Speichelfließrate. Zudem zeigten sich im Verlauf der Studie keine Veränderungen des IL8-Spiegels, was sich mit mehreren Studien deckt, die keinen Zusammenhang zu einer GvHD nachweisen konnten [113, 114].

Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem IL8-Spiegel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da dieser Zusammenhang nicht mit der Entwicklung einer GvHD oder dem Verlauf nach einer Stammzelltransplantation zusammenzuhängen scheint, muss es dafür nicht-hämatologische Gründe geben. Dabei gibt

es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen IL-8 und eine chronischen Parodontitis, die hier zum Tragen kommen könnte [116].

Ein Zusammenhang zu depressiven Symptomen konnte bisher nicht gezeigt werden [117], was dem hier gefunden Zusammenhang mit der Depressionsskala des HADS-Fragebogens widerspricht.

5.11 Limitierung der Studie

Schwierigkeiten in der Durchführung der Studie waren vor allem die Erreichbarkeit der Patienten und die enge Terminplanung an den Tagen der Untersuchungen in der Klinik. Dies führte oft zu Zeitdruck bei der Untersuchung, was eine leichte Verfälschung der Ergebnisse nicht ausschließen lässt. Auch die Mitarbeit der Patienten gestaltete sich mitunter schwierig, da persönliche Ängste vor Untersuchungsmethoden eine Untersuchung oft nicht möglich machten. So weigerten sich viele Patienten die aktuelle Mundhygiene anhand des API's messen zu lassen aus Angst davor, die pinke Farbe der Indikatortablette im Mund zu behalten.

In der vorliegenden Studie wurde die unstimulierte Speichelfließrate gemessen. Im klinischen Setting war es dabei teilweise schwierig, ruhige und gleichbleibende Bedingungen für die Messung der Speichelfließrate zu erreichen. Die Patienten wurden in der Regel zwischen ihren regulären Untersuchungsterminen im Rahmen der Nachsorge der Stammzelltransplantation untersucht. Diese Zeiträume waren oft geprägt von Zeitdruck und Raumknappheit. Gholami et al. (2017) konnten eine Beeinflussung der Speichelfließrate und eine Neigung zu Xerostomie durch Stress nachweisen [133]. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Untersuchungsbedingungen ist somit durchaus möglich. Diese Beeinflussung war allerdings zu allen Untersuchungszeitpunkten gegeben, was ein den Bias ausgleicht. Auch ekelten sich manche Patienten vor der Spuckmethode zur Feststellung der unstimulierten Speichelfließrate, was einerseits einen weiteren Stressfaktor darstellt und andererseits teilweise verhinderte, dass der gesamte Speichel im Teströhrchen landete. Auch Scham vor anderen Menschen in ein Röhrchen zu spucken spielte bei diversen Patienten eine Rolle.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang der Speichelfließrate und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und im Verlauf nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu untersuchen. Die Daten dieser Studie zeigen, dass die Speichelfließrate, im Rahmen einer GvHD und der Einnahme von Chemotherapeutika, bis ca. 100 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation abnimmt und sich dann im weiteren Verlauf eines Jahres wieder erholt. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch eine verminderte Speichelfließrate negativ beeinflusst. Eine erhöhte Angst- bzw. Depressionsneigung einzig durch eine verminderte Speichelfließrate konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Nur wenn Probleme im Mundbereich, wie Mundtrockenheit oder Schmerzen, dazukommen, fühlen sich Patienten bei einer verminderten Speichelfließrate auch ängstlicher bzw. depressiver. Nach einer allogenen Stammzelltransplantation wird die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Rauchen und der Konsum von Alkohol scheinen dabei keinen Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität zu haben. Den größten Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität hatte neben der Speichelfließrate die persönliche Mundhygiene. Anhand des API konnte gezeigt werden, dass bei unzureichender Mundhygiene die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich abnimmt. Zusätzlich wiesen Patienten mit schlechter Mundhygiene durchschnittlich höhere Werte in den Angst- bzw. Depressionsskalen des HADS-Fragebogens auf.

Bei der Analyse der Tumormarker zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen einer Hyposalivation und den Serumspiegeln von Ferritin, beta2-Mikroglobulin, Interleukin 6, dem löslichen Interleukin2-Rezeptor, IGF1 und IGFBP3. Zusätzlich konnte stets eine Korrelation mit den Punktwerten im OHIP-Fragebogen aufgezeigt werden, sodass sich hier der Zusammenhang zwischen einer Hyposalivation und Einschränkung in der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bestätigen scheint. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Interleukin 8 und einer Hyposalivation bzw. Einschränkungen in der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden. Diese Studie konnte zeigen, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Menge an produziertem Speichel und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität existiert. Welche Faktoren einer verminderten Speichelproduktion allerdings genau

die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität vermindern vermag diese Studie nicht zu sagen. Weitere Studien zu diesem Thema sind notwendig um diese Faktoren zu analysieren und mit diesen Informationen Lösungsansätze zur Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu finden.

7. Literaturverzeichnis

1. Onkopedia. *Akute myeloische Leukämie*. [Website] April 2018 [cited 2018 27.08.2018]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html#ID0EZH>.
2. Southam, C.M., et al., *A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions*. *Cancer*, 1951. 4(1): p. 39-59.
3. Juliusson, G., et al., *Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry*. *Blood*, 2009. 113(18): p. 4179-87.
4. DGHO, *Leitlinie Akute Myeloische Leukämie*. 2018.
5. Rollig, C., et al., *Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(20): p. 2758-65.
6. Cornelissen, J.J., et al., *The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012. 9(10): p. 579-90.
7. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(12): p. 1628-33.
8. Bacigalupo, A., *Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus*. *Bone Marrow Transplant*, 2004. 33(7): p. 691-6.
9. Ballen, K.K., et al., *Low dose total body irradiation followed by allogeneic lymphocyte infusion for refractory hematologic malignancy--an updated review*. *Leuk Lymphoma*, 2004. 45(5): p. 905-10.
10. Mielcarek, M., et al., *Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation*. *Blood*, 2003. 102(2): p. 756-62.
11. Giralt, S., et al., *Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(3): p. 367-9.
12. Martino, R., et al., *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2006. 108(3): p. 836-46.
13. Gratwohl, A., et al., *Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation*. *Haematologica*, 2014. 99(5): p. 908-15.
14. Office, F.A., *FACT-JACIE International Standards for HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY Product Collection, Processing, and Administration SEVENTH EDITION 7.0* 2018.
15. Billingham, R.E., *The biology of graft-versus-host reactions*. *Harvey Lect*, 1966. 62: p. 21-78.
16. Jamil, M.O. and S. Mineishi, *State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment*. *Int J Hematol*, 2015. 101(5): p. 452-66.
17. Holtan, S.G., M. Pasquini, and D.J. Weisdorf, *Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update*. *Blood*, 2014. 124(3): p. 363-73.

18. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. *Transplantation*, 1974. 18(4): p. 295-304.
19. Gratwohl, A., et al., *Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Blood*, 1995. 86(2): p. 813-8.
20. Ferrara, J.L.M., et al., *Graft-versus-host disease*. *The Lancet*, 2009. 373(9674): p. 1550-1561.
21. Jagasia, M.H., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(3): p. 389-401.e1.
22. Schubert, M.M., et al., *Oral manifestations of chronic graft-v-host disease*. *Arch Intern Med*, 1984. 144(8): p. 1591-5.
23. Nagler, R., et al., *Major salivary gland dysfunction in human acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD)*. *Bone marrow transplantation*, 1996. 17(2): p. 219-224.
24. Noce, C.W., et al., *Oral involvement of chronic graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant recipients*. *Gen Dent*, 2011. 59(6): p. 458-62; quiz 463-4.
25. Bardellini, E., et al., *Effectiveness of a spray containing 1% malic acid in patients with xerostomia induced by graft-versus-host disease*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2019. 24(2): p. e190-e194.
26. Bassim, C.W., et al., *Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD Oral Mucosal Score using component-specific measures*. *Bone Marrow Transplantation*, 2014. 49(1): p. 116-121.
27. Karbach, J., C. Walter, and B. Al-Nawas, *Evaluation of saliva flow rates, Candida colonization and susceptibility of Candida strains after head and neck radiation*. *Clin Oral Investig*, 2012. 16(4): p. 1305-12.
28. Epstein, J.B., et al., *The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002. 94(1): p. 39-44.
29. McBride, R.K., C. Harper, and I.A. Siegel, *Methotrexate-induced changes in rat parotid and submandibular gland function*. *J Dent Res*, 1987. 66(9): p. 1445-8.
30. Harrison, T., et al., *Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study*. *Spec Care Dentist*, 1998. 18(3): p. 109-12.
31. McCarthy, G.M., et al., *Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil*. *Oral Oncol*, 1998. 34(6): p. 484-90.
32. van Leeuwen, S.J.M., et al., *Salivary Changes before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(6): p. 1055-1061.
33. Nagler, R., et al., *Salivary Antioxidant Capacity in Graft versus Host Disease*. *Cancer Investigation*, 2006. 24(3): p. 269-277.
34. Boer, C., et al., *Post-allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) changes in inorganic salivary components*. *Supportive Care in Cancer*, 2015. 23(9): p. 2561-2567.
35. Schellerer, D.S., *Ein Leben ohne Spucke*. *Pharmazeutische Zeitung*, 2003. 48/2003.
36. Singh, P.B., et al., *Distorted Taste and Impaired Oral Health in Patients with Sicca Complaints*. *Nutrients*, 2019. 11(2).

37. John, P.D.M., *Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ)*. zm online, 2005. 21.
38. Bettie, N.F., et al., *Tools for evaluating oral health and quality of life*. J Pharm Bioallied Sci, 2015. 7(Suppl 2): p. S414-9.
39. Cushing, A.M., A. Sheiham, and J. Maizels, *Developing socio-dental indicators--the social impact of dental disease*. Community Dent Health, 1986. 3(1): p. 3-17.
40. Bergner, M., et al., *The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure*. Med Care, 1981. 19(8): p. 787-805.
41. Atchison, K.A. and T.A. Dolan, *Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index*. J Dent Educ, 1990. 54(11): p. 680-7.
42. Calabrese, J., et al. *Oral health assessment of a frail elderly homebound population*. in *JOURNAL OF DENTAL RESEARCH*. 1996. AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314.
43. Slade, G.D. and A.J. Spencer, *Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile*. Community Dent Health, 1994. 11(1): p. 3-11.
44. MacEntee, M.I. and M. Brondani, *Cross-cultural equivalence in translations of the oral health impact profile*. Community Dent Oral Epidemiol, 2016. 44(2): p. 109-18.
45. Locker, D., *Measuring oral health: a conceptual framework*. Community Dent Health, 1988. 5(1): p. 3-18.
46. Anagnostopoulos, F., *Oral Health Impact Profile*. 2014. p. 4506-4510.
47. Grando, L.J., et al., *Impact of leukemia and lymphoma chemotherapy on oral cavity and quality of life*. Spec Care Dentist, 2015. 35(5): p. 236-242.
48. Bezinelli, L.M., et al., *Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study*. Eur J Cancer Care (Engl), 2016. 25(4): p. 668-74.
49. Tinoco-Araujo, J.E., et al., *Oral health-related quality of life before hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Oral Investig, 2015. 19(9): p. 2345-9.
50. Billings, M., et al., *Significance and Implications of Patient-reported Xerostomia in Sjogren's Syndrome: Findings From the National Institutes of Health Cohort*. EBioMedicine, 2016. 12: p. 270-279.
51. Amaral, J., et al., *Validation of Oral Health Impact Profile-14 and its association with Hyposialia in a Sjogren Syndrome Portuguese Population*. Acta Reumatol Port, 2018. 43(2): p. 137-145.
52. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand, 1983. 67(6): p. 361-70.
53. Mitchell, A.J., N. Meader, and P. Symonds, *Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis*. J Affect Disord, 2010. 126(3): p. 335-48.
54. El-Jawahri, A.R., et al., *Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer, 2016. 122(5): p. 806-12.
55. Warchala, A., E. Wojtyna, and K. Krysta, *Mental state and its psychophysical conditions in patients with acute leukaemia treated with bone marrow transplantation*. Psychiatr Danub, 2015. 27 Suppl 1: p. S415-22.
56. Kuba, K., et al., *Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany*. Bone Marrow Transplant, 2017. 52(12): p. 1651-1657.
57. Almstahl, A., et al., *Explorative study on quality of life in relation to salivary secretion rate in head and neck cancer patients treated with radiotherapy up to 2 years post treatment*. Int J Dent Hyg, 2019. 17(1): p. 46-54.

58. Aufklärung, B.f.g. *Alkohol - kenn dein Limit*. 2020; Available from: <https://www.kenn-dein-limit.info/alkohol-in-zahlen.html>.
59. Chang, G., et al., *Substance abuse and bone marrow transplant*. Am J Drug Alcohol Abuse, 1997. 23(2): p. 301-8.
60. Almozino, G., et al., *Lifestyle and dental attendance as predictors of oral health-related quality of life*. Oral Dis, 2015. 21(5): p. 659-66.
61. Maida, C.A., et al., *Socio-behavioral predictors of self-reported oral health-related quality of life*. Qual Life Res, 2013. 22(3): p. 559-66.
62. Kushner, M.G., K. Abrams, and C. Borchardt, *The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: A review of major perspectives and findings*. Clinical Psychology Review, 2000. 20(2): p. 149-171.
63. Grant, B.F., et al., *Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Archives of General Psychiatry, 2004. 61(8): p. 807-816.
64. Sullivan, L.E., D.A. Fiellin, and P.G. O'Connor, *The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review*. The American Journal of Medicine, 2005. 118(4): p. 330-341.
65. Fircanis, S., et al., *The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies*. Am J Hematol, 2014. 89(8): p. E125-32.
66. Chien, S.H., et al., *Invasive mold infections in acute leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Microbiol Immunol Infect, 2018.
67. Robien, K., et al., *Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia*. J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1268-75.
68. Pavlos, P., et al., *Evaluation of young smokers and non-smokers with Electrogustometry and Contact Endoscopy*. BMC Ear Nose Throat Disord, 2009. 9: p. 9.
69. Fluharty, M., et al., *The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review*. Nicotine Tob Res, 2017. 19(1): p. 3-13.
70. Taylor, G., et al., *Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2014. 348: p. g1151.
71. Lange, D.E., et al., *[Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]*. Dtsch Zahnärztl Z, 1977. 32(1): p. 44-7.
72. Rodakowska, E., et al., *Oral health-related quality of life in patients undergoing chronic hemodialysis*. Patient Prefer Adherence, 2018. 12: p. 955-961.
73. Hastka J, H.H., Metzgeroth G, *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. Onkopedia, 2011.
74. Jacobi, N. and L. Herich, *Measurement of liver iron concentration by superconducting quantum interference device biomagnetic liver susceptometry validates serum ferritin as prognostic parameter for allogeneic stem cell transplantation*. Eur J Haematol, 2016. 97(4): p. 336-41.
75. Storey, J.A., et al., *The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival*. J Hematol Oncol, 2009. 2: p. 44.
76. Sucak, G.T., et al., *Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation*. Transplant Proc, 2010. 42(5): p. 1841-8.
77. Marques, P.L., A.B. Liborio, and M.V. Saintrain, *Hemodialysis-specific factors associated with salivary flow rates*. Artif Organs, 2015. 39(2): p. 181-6.

78. Flink, H., A. Tegelberg, and S. Sorensen, *Hyposalivation and iron stores among individuals with and without active dental caries*. Acta Odontol Scand, 2000. 58(6): p. 265-71.
79. Flink, H., et al., *Effect of oral iron supplementation on unstimulated salivary flow rate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(9): p. 540-7.
80. Takeda, Y. and T. Ohya, *Sicca symptom in a patient with hemochromatosis: minor salivary gland biopsy for differential diagnosis*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1987. 16(6): p. 745-8.
81. Schaub, B., *Eisenmangel ohne Anämie*. Österreichische Ärztezeitung, 2008. 7: p. 46-51.
82. Thomas, L., *Labor und Diagnose*. Vol. 8. 2012: TH - Books.
83. Tsimberidou, A.M., et al., *The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients*. Clin Cancer Res, 2008. 14(3): p. 721-30.
84. Pels, E.J., *Oral mucositis and saliva IgA, IgG and IgM concentration during anti-tumor treatment in children suffering from acute lymphoblastic leukemia*. Adv Clin Exp Med, 2017. 26(9): p. 1351-1358.
85. Nikfarjam, J., et al., *Oral manifestations in selective IgA deficiency*. Int J Dent Hyg, 2004. 2(1): p. 19-25.
86. Abrahamsen, I., et al., *Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease*. Haematologica, 2005. 90(1): p. 86-93.
87. Abedi, M.R., et al., *Development of IgA deficiency after bone marrow transplantation. The influence of acute and chronic graft-versus-host disease*. Transplantation, 1990. 50(3): p. 415-21.
88. Birgit Neumeister, B.O.B., *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 5 ed. Vol. 5. 2015: Elsevier.
89. Moon, Y., et al., *Plasma soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels in patients with acute leukemia*. Ann Clin Lab Sci, 2004. 34(4): p. 410-5.
90. Nakase, K., et al., *High serum levels of soluble interleukin-2 receptor in acute myeloid leukemia: correlation with poor prognosis and CD4 expression on blast cells*. Cancer Epidemiol, 2012. 36(5): p. e306-9.
91. Shigematsu, A., et al., *High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T cell leukemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. 20(6): p. 801-5.
92. Nakamura, Y., et al., *Soluble interleukin-2 receptor index predicts the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors*. Int J Hematol, 2016. 103(4): p. 436-43.
93. Grimm, J., W. Zeller, and A.R. Zander, *Soluble interleukin-2 receptor serum levels after allogeneic bone marrow transplantations as a marker for GVHD*. Bone Marrow Transplant, 1998. 21(1): p. 29-32.
94. Ghalaut, V.S., et al., *Association of insulin like growth factor-1 (IGF-1) and thyroid hormones in patients of acute leukemia*. Clin Lab, 2012. 58(3-4): p. 227-31.
95. Frostad, S. and O. Bruserud, *In vitro effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on proliferation and constitutive cytokine secretion by acute myelogenous leukemia blasts*. Eur J Haematol, 1999. 62(3): p. 191-8.
96. Munker, R., et al., *Levels of insulin-like growth factor after stem cell transplantation*. Eur J Med Res, 2001. 6(4): p. 181-4.

97. Omazic, B., et al., *Insulin-like growth factor-1 receptor RNA expression in hematopoietic stem cell transplanted patients does not correlate with graft-versus-host disease*. Immunol Invest, 2007. 36(4): p. 493-506.
98. Su, J.P., et al., *Effects of different degrees of depression on inflammatory response and immune function in patients with ovarian cancer*. J Biol Regul Homeost Agents, 2018. 32(5): p. 1225-1230.
99. Mueller, P.L., et al., *Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain*. Brain Res Bull, 2018. 143: p. 27-35.
100. Chigogora, S., et al., *Insulin-like growth factor 1 and risk of depression in older people: the English Longitudinal Study of Ageing*. Transl Psychiatry, 2016. 6(9): p. e898.
101. Levada, O.A. and A.S. Troyan, *Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder*. Ann Gen Psychiatry, 2017. 16: p. 38.
102. Sugiyama, H., et al., *The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia*. Leuk Lymphoma, 1996. 21(1-2): p. 49-52.
103. Herrmann, F., W. Oster, and R. Mertelsmann, *Control of blast cell proliferation and differentiation in acute myelogenous leukemia by soluble polypeptide growth factors*. Klin Padiatr, 1990. 202(4): p. 212-7.
104. Symington, F.W., et al., *The relationship of serum IL-6 levels to acute graft-versus-host disease and hepatorenal disease after human bone marrow transplantation*. Transplantation, 1992. 54(3): p. 457-62.
105. Imamura, M., et al., *Serum cytokine levels in bone marrow transplantation: synergistic interaction of interleukin-6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha in graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 1994. 13(6): p. 745-51.
106. Chasty, R.C., et al., *Serum cytokine levels in patients undergoing bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1993. 12(4): p. 331-6.
107. Rowbottom, A.W., et al., *Monitoring cytokine production in peripheral blood during acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1993. 12(6): p. 635-41.
108. Tvedt, T.H.A., et al., *Interleukin-6 in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Its Possible Importance for Immunoregulation and As a Therapeutic Target*. Front Immunol, 2017. 8: p. 667.
109. Pereira, N.F., et al., *Measurement of oral health quality of life among patients who underwent haematopoietic stem-cell transplantation*. Braz Oral Res, 2018. 32: p. e78.
110. Alshogran, O.Y., et al., *Association of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 serum levels with depressive and anxiety symptoms in hemodialysis patients*. Gen Hosp Psychiatry, 2018. 53: p. 25-31.
111. Jehn, C.F., et al., *Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression*. J Neuroimmunol, 2015. 287: p. 88-92.
112. Vinante, F., et al., *IL-8 mRNA expression and IL-8 production by acute myeloid leukemia cells*. Leukemia, 1993. 7(10): p. 1552-1556.
113. Schwaighofer, H., et al., *Serum levels of interleukin 6, interleukin 8, and C-reactive protein after human allogeneic bone marrow transplantation*. Transplantation, 1994. 58(4): p. 430-436.
114. Min, C.K., et al., *The kinetics of circulating cytokines including IL-6, TNF- α , IL-8 and IL-10 following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplantation, 2001. 28: p. 935.

115. Schueller, K., et al., *Members of the Oral Microbiota Are Associated with IL-8 Release by Gingival Epithelial Cells in Healthy Individuals*. *Front Microbiol*, 2017. 8: p. 416.
116. Finoti, L.S., et al., *Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. *Medicine*, 2017. 96(22): p. e6932.
117. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. *Biol Psychiatry*, 2010. 67(5): p. 446-57.
118. Daniel Wolff, R.Z., Christof Scheid, Thomas Luft, Stephan Mielke, Peter Dreger, Jürgen Finke, Ernst Holler, Hildegard Greinix, *Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch*. März 2019, DAG-KBT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.: Onkopedia.
119. Schubert, M.M., et al., *Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index*. *Cancer*, 1992. 69(10): p. 2469-77.
120. Schubert, M.M. and M.E. Correa, *Oral graft-versus-host disease*. *Dent Clin North Am*, 2008. 52(1): p. 79-109, viii-ix.
121. Lee, S.J., et al., *Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(6): p. 984-99.
122. Woo, S.B., et al., *A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients*. *Cancer*, 1993. 72(5): p. 1612-7.
123. Fabio Saccardin, A.Z.r., Andreas Filippi, *Speicheldiagnostik in der Oralchirurgie*. *Quintessenz* 2017. 68: p. 921-930.
124. MIKE T. JOHN, W.M. and R. BIFFAR, *Normwerte mundgesundheits-bezogener Lebensqualität für Kurzversionen des Oral Health Impact Profile*. Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO, 2004. 114: p. 783-791.
125. Reißmann DR, K.M., Schierz O, John MT, Rudolph M, Szentpétery A., *Was ist klinisch relevant bei Veränderungen der Mundgesundheit? Ergebnisse der deutschen Kurzversion des Oral Health Impact Profiles (OHIP-G14)*. *Deutsche Zahnärztezeitung*, 2008. 63: p. 668-679.
126. John, M.T., D.L. Patrick, and G.D. Slade, *The German version of the Oral Health Impact Profile--translation and psychometric properties*. *Eur J Oral Sci*, 2002. 110(6): p. 425-33.
127. John, M.T., et al., *German short forms of the Oral Health Impact Profile*. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2006. 34(4): p. 277-88.
128. Warchala, A., I. Krupka-Matuszczyk, and K. Krysta, *Anxiety and depression in patients with acute leukaemia treated with hematopoietic stem cell transplantation*. *Psychiatr Danub*, 2019. 31(Suppl 3): p. 231-236.
129. John, M.T., et al., *Demographic factors, denture status and oral health-related quality of life*. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2004. 32(2): p. 125-32.
130. Mauramo, M., et al., *Determinants of stimulated salivary flow among haematopoietic stem cell transplantation recipients*. *Clinical Oral Investigations*, 2017. 21.
131. Ahmad, M.S., et al., *The Impact of Hyposalivation on Quality of Life (QoL) and Oral Health in the Aging Population of Al Madinah Al Munawwarrah*. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(4).
132. El-Jawahri, A., et al., *Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. *Cancer*, 2018. 124(11): p. 2438-2446.

133. Gholami, N., et al., *Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia*. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2017. 11(4): p. 247-252.
134. Alpdogan, O., et al., *Insulin-like growth factor-I enhances lymphoid and myeloid reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation*. Transplantation, 2003. 75(12): p. 1977-83.

8. Anhang

p-Werte des Wilcoxon-Tests:

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Alkoholkonsum	U1 – U2	.040
	U1 – U3	.003
	U1 – U4	.538
	U2 – U3	.157
	U2 – U4	.039
	U3 – U4	.031

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Tabakkonsum	U1 – U2	.132
	U1 – U3	.317
	U1 – U4	1.00
	U2 – U3	.157
	U2 – U4	.083
	U3 – U4	.564

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
API	U1 – U2	.107
	U1 – U3	.446
	U1 – U4	.977
	U2 – U3	.717
	U2 – U4	.224
	U3 – U4	.057

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
GvHD	U1 – U2	<.001
	U1 – U3	<.001
	U1 – U4	.018
	U2 – U3	.023
	U2 – U4	.268
	U3 – U4	.579

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Speichelfließrate	U1 – U2	.002
	U1 – U3	.057
	U1 – U4	.434
	U2 – U3	.126
	U2 – U4	.058
	U3 – U4	.141

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14	U1 – U2	.061
	U1 – U3	.001
	U1 – U4	.321
	U2 – U3	.338
	U2 – U4	.834
	U3 – U4	.059

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Funktionelle Beeinträchtigung“	U1 – U2	.026
	U1 – U3	.015
	U1 – U4	.108
	U2 – U3	.935
	U2 – U4	.792
	U3 – U4	.429

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Schmerzen“	U1 – U2	.706
	U1 – U3	.003
	U1 – U4	.007
	U2 – U3	.086
	U2 – U4	.160
	U3 – U4	.491

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Psychisches Unwohlsein“	U1 – U2	.662
	U1 – U3	.004
	U1 – U4	.190
	U2 – U3	.178
	U2 – U4	.429
	U3 – U4	.032

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Physische Beeinträchtigung“	U1 – U2	.049
	U1 – U3	.010
	U1 – U4	.072
	U2 – U3	.715
	U2 – U4	.443
	U3 – U4	.179

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Psychische Beeinträchtigung“	U1 – U2	.117
	U1 – U3	.011
	U1 – U4	.722
	U2 – U3	.368
	U2 – U4	.256
	U3 – U4	.150

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Soziale Beeinträchtigung“	U1 – U2	.378
	U1 – U3	.040
	U1 – U4	.598
	U2 – U3	.568
	U2 – U4	.591
	U3 – U4	.065

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
OHIP-G14-Subscala „Benachteiligung/ Behinderung“	U1 – U2	.634
	U1 – U3	.026
	U1 – U4	.625
	U2 – U3	.227
	U2 – U4	.972
	U3 – U4	.070

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Angstskala HADS	U1 – U2	.156
	U1 – U3	.533
	U1 – U4	.004
	U2 – U3	.923
	U2 – U4	.544
	U3 – U4	.038

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Depressionsskala HADS	U1 – U2	.738
	U1 – U3	.816
	U1 – U4	.002
	U2 – U3	.238
	U2 – U4	.074
	U3 – U4	.005

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
Ferritin	U1 – U2	<.001
	U1 – U3	.016
	U1 – U4	.171
	U2 – U3	.013
	U2 – U4	.006
	U3 – U4	.316

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
b2MG	U1 – U2	<.001
	U1 – U3	.001
	U1 – U4	<.001
	U2 – U3	.043
	U2 – U4	.003
	U3 – U4	.393

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
IgA	U1 – U2	<.001
	U1 – U3	<.001
	U1 – U4	<.001
	U2 – U3	.812
	U2 – U4	.637
	U3 – U4	.855

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
aIL2Ra	U1 – U2	<.001
	U1 – U3	<.001
	U1 – U4	.001
	U2 – U3	.177
	U2 – U4	.028
	U3 – U4	.503

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
IL6	U1 – U2	.106
	U1 – U3	.273
	U1 – U4	.338
	U2 – U3	.406
	U2 – U4	.315
	U3 – U4	.229

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
IL8	U1 – U2	.510
	U1 – U3	.375
	U1 – U4	.748
	U2 – U3	.693
	U2 – U4	.778
	U3 – U4	.048

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
IGF1	U1 – U2	.422
	U1 – U3	.023
	U1 – U4	.001
	U2 – U3	.030
	U2 – U4	<.001
	U3 – U4	.004

Kategorie	Vergleich Untersuchungszeitpunkt	p-Wert
IGFBP3	U1 – U2	.347
	U1 – U3	.383
	U1 – U4	.685
	U2 – U3	.188
	U2 – U4	.602
	U3 – U4	.514

8.2 OHIP-G14-Fragebogen

OHIP-G 14

– Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität –

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

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

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

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

Vielen Dank!

© Gestaltung: IDZ, 2005

8.3 HADS-Fragebogen

HADS-D

Name, Vorname:

Datum:

Geburtsdatum:

Code-Nummer:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt.

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

Ich blicke mit Freude in die Zukunft.

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Ich fühle mich glücklich.

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zu der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Meiner Promotionsbetreuerin danke ich für Ihre fortwährende Betreuung, Unterstützung und die stets hervorragenden Bedingungen zur Beendigung dieser Arbeit.

Meinem Zweitgutachter danke ich vielmals für die Erstellung des Zweitgutachtens, sowie für seine Anregungen, die mein Interesse für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie über das Thema der Dissertation hinaus geweckt haben.

Bei dem Team des Labors der MKG Chirurgie möchte ich mich besonders für die intensive Betreuung, die stete Unterstützung und die wertvolle Hilfestellung bei diversen Fragen rund um diese Arbeit bedanken.

Zudem danke ich dem Team der Stammzelltransplantation der III. Medizinischen Klinik der Unimedizin Mainz, das durch sein Entgegenkommen einen reibungslosen Ablauf der Untersuchung ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die statistische Beratung und Auswertung meiner Daten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den Patienten, die sich für die Untersuchung in dieser Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung danken.

10. Lebenslauf

