

**Aus der Poliklinik
für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

Direktor: Univ. Prof. Dr. W. H.-M. Raab

**Untersuchungen zu Auswirkungen von Radiojodtherapie
auf die Mundgesundheit und Immunparameter
im Speichel**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Christiane John

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Priv.-Dozent Dr. Zimmer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Herforth

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mich während der ganzen Zeit unterstützt haben, und ohne die sich der Abschluss der Arbeit wahrscheinlich noch um einige Zeit hinausgezögert hätte!

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	13
2.1 Probandenkollektiv	13
2.2 Studiendesign	15
2.3 Untersuchungsablauf	16
2.3.1 Fragebogen	16
2.3.1.1 Persönliche Angaben	16
2.3.1.2 Radiojodtherapie	16
2.3.2 Zahnärztliche Untersuchung	17
2.3.2.1 Quigley-Hein-Index (QHI)	17
2.3.2.2 Papillen-Blutungs-Index (PBI)	18
2.3.2.3 Parodontalstatus	19
2.3.3 Speichelgewinnung und Verarbeitung	20
2.3.4 Nachweis von Zytokinen im Speichel	20
2.4 Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Allgemeine Angaben	24
3.2 Radiojodtherapie	26
3.3 Zahnärztliche Befunde	30
3.3.1 Quigley-Hein-Index (QHI)	30
3.3.2 Papillen-Blutungs-Index (PBI)	32
3.3.3 Parodontalstatus	34
3.4 Speichelflussrate	36
3.5 Zytokinkonzentrationen im Speichel	41
3.5.1 Interleukin 1 β (IL-1 β)	41
3.5.2 Interleukin 8 (IL-8)	43
3.5.3 Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor Typ II (sTNF R II)	45

3.6	Zusammenhänge zwischen Zytokinen und verschiedenen Variablen	47
3.7	Korrelationen zwischen den Zytokinen	58
3.8	Zusammenhänge zwischen der Speichelflussrate und der Einnahme von Antihypertonika	59
4.	Diskussion	60
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	73
7.	Anhang	80

1. Einleitung

Mundtrockenheit

Mundtrockenheit ist eine häufig auftretende Erkrankung. Einer schwedischen Studie zufolge leiden 21,3% der Männer und 27,3% der Frauen in der schwedischen Population an Mundtrockenheit (Hyposialie) (Nederfors et al., 1997). Hyposialie liegt dann vor, wenn die stimulierte Speichelfliessrate weniger oder gleich 0,7 ml/min beträgt (Ericsson, Hardwick, 1978). Als Xerostomie wird die völlige Mundtrockenheit mit Fehlen jeglichen Speichelflusses bezeichnet (Imfeld, 1984). Mehrere Ursachen für Mundtrockenheit werden diskutiert. Als Gründe gelten z.B. die Schädigung der Speicheldrüsen durch Medikamenteneinnahme, perkutane Behandlung von Neoplasmen des Kopf-Hals-Bereichs mit ionisierender Strahlung und einige systemische Erkrankungen (z.B. das Sjögren-Syndrom).

Medikamente

Am häufigsten tritt Hyposalivation infolge von Medikamenteneinnahme auf (Sreebny, Schwartz, 1986). Über 400 den Speichelfluss hemmende Substanzen sind bis heute identifiziert worden. Dazu gehören u.a. Psychopharmaka, Antidepressiva, Appetitzügler, Antihypertonika, Analgetika, Diuretika und Antihistaminika (Sreebny, 1996). Im allgemeinen ist die durch Medikamenteneinnahme ausgelöste Unterfunktion der Speicheldrüsen reversibel, sodass sich nach Absetzen der Medikamente eine normale Fließrate wieder einstellt.

Systemische Erkrankungen und Zustände

Mundtrockenheit kann Begleiterscheinung verschiedener systemischer Erkrankungen sein (Sreebny, Schwartz, 1986). Besonders Autoimmunerkrankungen können für

eine Hypofunktion der Speicheldrüsen verantwortlich sein, da sich hier die körpereigene Abwehr u.a. gegen Speicheldrüsengewebe richtet und dieses teilweise zerstört. Beispiele hierfür sind Graft-versus-Host-Disease (GVHD), systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sklerodermie, rheumatoide Arthritis und das Sjögren-Syndrom. Eine besondere Rolle spielt dabei das Sjögren-Syndrom. Dies ist eine chronische rheumatische Erkrankung, deren Primärform mit einer generalisierten exokrinen Drüsendysfunktion einhergeht. Neben der Verminderung des Speichelflusses kann ausserdem eine Keratokonjunktivitis sicca (Augentrockenheit) beobachtet werden. Diabetes mellitus und insipidus gehen mit einem vermehrten Ausscheiden von Flüssigkeit einher und tragen so zu einer Austrocknung und dadurch verminderter Speichelproduktion bei. Weiter kann eine gestörte Neuraltransmission ursächlich für Mundtrockenheit sein. Diese kann zum einen durch Medikamente (s.o.) und zum anderen durch verschiedene Erkrankungen, die mit einer Degeneration von Zellen im Zentralnervensystem verbunden sind, wie z.B. die Parkinson'sche Erkrankung oder Morbus Alzheimer, ausgelöst werden. Auch vermindertes Kauen gehört zu den Auslösern, da das Kauen eine vermehrte Speichelsekretion induziert. Darüber hinaus kann auch übermäßiger Wasserverlust durch extremes Schwitzen, Erbrechen, Blutverlust und Durchfall eine Ursache für Mundtrockenheit sein, genauso wie auch das Rauchen oder sogar Stress (Edgar, 1992). Im Gegensatz zu der allgemeinen Ansicht, dass die Funktionsfähigkeit der Speicheldrüsen mit zunehmendem Alter nachlasse, haben verschiedene Studien gezeigt, dass dies keineswegs der Fall ist (Hoppe-Seyler, 1953; Baum, 1981; Heft, Baum, 1984). Lediglich eine geringfügige Verminderung der Speichelfließrate der submandibulären Speicheldrüsen konnte beobachtet werden (Pedersen et al., 1985). Xerostomie wird jedoch erst bei einer Verminderung des Speichelflusses um mehr als 50% empfunden (Sreebny, 1996; Dawes, 1987). Es ist fraglich, ob die mit

dem Alter auftretenden Veränderungen in diesem Umfang vorliegen. Wahrscheinlicher ist, dass im Alter häufiger Mundtrockenheit beobachtet wird, weil ältere Menschen in der Regel mehr Medikamente benötigen (Sreebny, Schwartz, 1986).

Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereichs

Ein wichtiger Auslöser von Hyposialie und Xerostomie ist außerdem die Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereichs im Rahmen einer Tumorthherapie (perkutane Strahlentherapie) bei Patienten mit bösartigen Tumoren des Gesichts oder der Mundhöhle (Sreebny, 1996). Die Wirkung der Strahlentherapie besteht in der Applikation radioaktiver Strahlung auf das erkrankte Gewebe mit dem Ziel, dieses zu zerstören. Die Wechselwirkung der Strahlung mit Materie beinhaltet u.a. die Ionisation von Molekülen, die dadurch instabil werden. Sie zerfallen unter der Erzeugung von Radikalen. Radikale sind hoch reaktiv und können chemische Bindungen angreifen und so organische Moleküle in Zellen und letztendlich die Zellen selbst zerstören. Im Drüsengewebe kommt es infolge dieser Vorgänge zu einer Fibrosierung mit Funktionseinschränkung bis hin zu völligem Funktionsverlust.

Radiojodtherapie (RJT)

Nach dem gleichen Prinzip funktioniert auch die Radiojodtherapie (RJT), die zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt wird. Bei der RJT handelt es sich um eine Selektivtherapie, d.h. das umliegende Gewebe kann weitgehend geschont werden. Mit der RJT können die Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose), Morbus Basedow, das autonome Adenom, die euthyreote Struma aber auch bösartige Tumoren der Schilddrüse behandelt werden. Die Schilddrüse produziert die für den Stoffwechsel wichtigen Hormone Trijodthyronin (T3) und

Thyroxin (T4). Dazu wird das aus der Nahrung aufgenommene Jodid aus dem Blut über ein Transporterprotein in die Schilddrüsenzellen geschleust. Bei der RJT wird den Patienten das radioaktive Jod-Isotop Jod^{131} in Form einer Kapsel peroral verabreicht. Das radioaktive Jod^{131} wird in den Follikelzellen der Schilddrüse angereichert und setzt dort Strahlung frei. Diese zerstört das umliegende Schilddrüsengewebe in einer Reichweite von max. zwei Millimetern (Hermann, 1998). Je nach Erkrankung wird die RJT in verschiedener Weise eingesetzt, wobei sich die Dosis des eingesetzten Jod^{131} und der Zyklus der Therapie unterscheiden (Hermann, 1998). Handelt es sich bei der Erkrankung um einen bösartigen Tumor (follikuläres, papilläres oder medulläres Schilddrüsenkarzinom), so werden in einer Operation je nach TNM-Stadium (T = Größe des Primärtumors, N = Befall regionaler Lymphknoten, M = Vorliegen von Fernmetastasen) und Klassifikation verschieden große Anteile des Schilddrüsengewebes entfernt, bis hin zur totalen Organentfernung (Thyroidektomie). Durch ihre anatomische Nähe zu wichtigen Organen bedingt können oftmals nicht alle malignen Gewebebestandteile entfernt werden. Bei den jodspeichernden Formen des Schilddrüsenkarzinoms wie dem follikulären und papillären Karzinom erfolgt aus diesem Grund im Anschluss an die Thyroidektomie die Isotopenbehandlung mit Jod^{131} . Sie ist sowohl zur Lokalisation von zurückgebliebenen Tumorzellen, Lymphknoten- und Fernmetastasen als auch zu deren Elimination gebräuchlich. Zur Ausschaltung von Restgewebe und jodspeichernder Metastasen wird üblicherweise eine erste Dosis von ca. 3700 MBq verabreicht. Sollten nach 3-6 Monaten bei einem Kontrollszintigramm noch Tumorreste oder Metastasen nachweisbar sein, wird die Therapie wiederholt. Die RJT wird je nach Therapieerfolg in jährlichen oder halbjährlichen Abständen wiederholt, wobei die Dosis je nach Therapieverlauf variieren kann (Hermann, 1998). Sind die Patienten an einem gutartigen Tumor (autonomes Adenom), einer

Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose) oder einem Morbus Basedow erkrankt, so kann die RJT eine Alternative zu einer operativen Entfernung des erkrankten Gewebes darstellen. Diese Patienten erhalten eine weitaus geringere Dosis (310 MBq – 1910 MBq) als Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom. Die RJT muss bei diesen Patienten nicht wiederholt werden. Der Therapieerfolg wird lediglich nach ca. drei bis vier Monaten ambulant mit einem Szintigramm kontrolliert (Hermann, 1998). Obwohl bei der RJT keine akuten Nebenwirkungen auftreten, so ist doch die Reduzierung des Speichelflusses und das Auftreten einer Mundtrockenheit eine Langzeitfolge, die häufig von Patienten beklagt wird (Alexander et al., 1998; Solans et al., 2001). Es wird angenommen, dass es aufgrund der einfachen negativen Ladung des J^{131} -Ions sowie eines dem Chlorid ähnlichen Ionendurchmessers über einen ATP-abhängigen $Na^+/K^+/2Cl^-$ -Kotransporter zu dessen Aufnahme in die Azinuszellen der Speicheldrüsen und zu deren Funktionsbeeinträchtigung kommt (Baum, 1993; Helman et al., 1987). Die Speichelflussrate erscheint erniedrigt, die Zusammensetzung der einzelnen Speichelparameter verändert. Die normale Sekretionsrate des unstimulierten Gesamtspeichels (UFR) beträgt ca. 0,3 ml/min, die des stimulierten Gesamtspeichels (SFR) 1-2 ml/min (Sreebny, 1996). In der Literatur finden sich eine Reihe leicht unterschiedlicher Angaben (Edgar, 1992, Becks, Wainwright, 1943). Sinken diese Werte unter 0,1 ml/min (UFR) bzw. 0,7 ml/min (SFR) oder findet gar keine Speichelsekretion mehr statt, kommt es zur Xerostomie (Heintze et al., 1983). Heutzutage werden außerdem für die unstimulierte Speichelfließrate geschlechtsspezifische Werte unterschieden, da Frauen generell einen geringeren Speichelfluss als Männer haben. So gelten bei Männern Werte von $\leq 0,1$ ml/min und bei Frauen $\leq 0,05$ ml/min als Untergrenze der unstimulierten Speichelflussrate (Sreebny, 2000).

Speichel

Speichel erfüllt viele wichtige Funktionen, die der Aufrechterhaltung des physiologischen Zustandes der Mundhöhle dienen (Edgar, 1992; Berne, 1993). Dazu gehören:

1. Pufferung von Säuren:

Die beiden wichtigsten Puffersysteme des Speichels sind der Bikarbonat- und der Phosphatpuffer. Sie dienen zur Erhaltung eines pH-Wertes von $>5,5$ in der Mundhöhle. In stimuliertem Speichel ist der Bikarbonat-Puffer der wichtigste Puffer. Seine Konzentration steigt mit zunehmender Speichelflussrate. Der Phosphat-Puffer hingegen entfaltet seine Wirkung bei niedriger Speichelflussrate und hat im sauren Bereich kaum eine Bedeutung. Durch das Phosphat-System wird bei steigendem pH-Wert jedoch eine Übersättigung des Speichels mit Kalziumphosphat gefördert, wodurch die Remineralisation der Zahnoberfläche unterstützt wird.

2. Eliminierung kariogener Substanzen aus der Mundhöhle durch den Gesamtspeichel (Spülfunktion).
3. Einleitung des Stärkeabbaus durch Amylase.
4. Bedeckung der Zahnoberfläche mit Glykoproteinen (acquired pellicle).
5. Remineralisation der Zahnoberflächen durch Fluorid, Phosphat, Kalzium, Statherin.
6. Eliminierung von Mikroorganismen durch spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen (IL-1 β , IL-8, sTNF-RII, sIgA, Lysozym, Lactoferrin, Lactoperoxidase).

Xerostomie fördert den Kariesbefall (Klinger, Krebs, 1997; Brown et al., 1978). Es ist allerdings nicht primär der verminderte Speichelfluss, der Karies auslöst, sondern vielmehr die Minderung bzw. der Ausfall der o.g. antikariogenen Systeme, die indirekt mit der Speichelfließrate in Zusammenhang stehen.

Mehrere Untersuchungen haben sich damit befasst, die Auswirkungen von Strahlentherapie auf die Faktoren der Immunabwehr im Speichel aufzuzeigen. So sind z.B. die Immunglobuline IgD, IgG, sIgA, Albumin, Lysozym, pH-Wert, etc. untersucht worden (Brown et al., 1975 und 1976; Fois et al., 1990). Lüders et al. (2001) konnten eine hochsignifikante Erniedrigung der Peroxidase-Werte im Speichel nach RJT feststellen. Zu den Mediatoren der unspezifischen Immunität zählen auch die Zytokine. Aktuelle Studien legen nahe, dass auch den Zytokinen im Speichel eine Bedeutung zukommt (Juranek, 2002; Peschel, 2003; Winkler et al., 2001).

Zytokine

Zytokine (Proteine) sind Mediatoren der zellulären Kommunikation. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Immunreaktion. Ihre Funktionen sind vielfältig und können sowohl endo-, para- als auch autokrin wirken (Janeway et al., 2002). Zytokine können von jeder lebenden Zelle eines Organismus produziert werden. Ihre Wirkung entfalten Zytokine mittels Bindung an einen Rezeptor an der Zelloberfläche. Die Funktionen verschiedener Zytokine können sich überschneiden und beeinflussen sich gegenseitig (Volk et al., 1998; Johnson, 2001). Sie sind in der Lage, Zellteilung sowie Apoptose zu induzieren und können über Beeinflussung der Genexpression die Zelldifferenzierung steuern (Balkwill, 1993). In der vorliegenden Arbeit wurden die Zytokine Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 8 und der lösliche Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-II untersucht.

Interleukin 1 beta (IL-1 β)

IL-1 β ist eine Untereinheit des Interleukin 1. Produziert wird IL-1 von Makrophagen, Endothelzellen, B-Lymphozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und Astrozyten als Reaktion auf Traumen, Infektionen oder das Eindringen von Antigenen. Die vorrangige Wirkung besteht in der Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen sowie B- und T-Zellen. Auf Zellen, die nicht dem Immunsystem angehören, wirkt es als Entzündungsmediator. Häufig induziert es in diesen Zellen die Produktion von weiteren Zytokinen wie z.B. TNF, IL-6, etc. Weiterhin kann es die Prostaglandinsynthese anregen und wirkt als Pyrogen. Hauptmerkmal IL-1-induzierter Entzündungsreaktion ist die Proteinsynthese, wie z.B. Kollagenase und „Akute-Phase-Proteine“. Es wird angenommen, dass IL-1 eine besondere Rolle bei der Knochen- und Knorpeldestruktion spielt (Roitt et al., 1995). Es tritt bei Parodontitis vermehrt im Gewebe und im Taschenexsudat auf (Faizuddin et al., 2003; Graves, Cochran, 2003; Giannopoulou et al., 2003; Deinzer et al., 1999; Schröder, 1997). Eine Untersuchung der IL-1 β -Konzentration im Speichel nach RJT wurde bis jetzt nicht durchgeführt.

Interleukin 8 (IL-8)

IL-8 gehört zu einer Gruppe von chemotaktisch wirkenden Zytokinen, die deshalb auch als Chemokine bezeichnet werden (Janeway et al., 2002). IL-8 wird von Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen u.a.m. produziert (Flad, Gemsa, 1997). Seine Zielzellen sind Granulozyten und T-Zellen. IL-8 ist einer der wichtigsten Mediatoren des Entzündungsgeschehens, induziert Zellmigration und die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und T-Zellen (Roitt et al., 1995). Es sind Studien bekannt, in denen IL-8-Konzentrationen in Sulkusfluid nachgewiesen und in Zusammenhang mit Parodontitis gebracht wurden (Gamonal et al., 2001). In

humanen Blutzellkulturen konnte Il-8 durch parodontalpathogene Keime wie *Porphyromonas gingivalis* und *Porphyromonas intermedia* induziert werden (Matsushita et al., 1998). Il-8 wurde in vitro in humanen oralen Keratinozyten und in der Mucosa nachgewiesen (Bickel et al., 1996; Formanek et al., 1999; Li et al., 1996; Zehnder et al., 1999). Es wurde in seiner Funktion als Marker für Lungenschädigung im Sputum untersucht (Vernooy et al., 2002; Karpati et al., 2000). Studien über Il-8-Konzentrationen im Speichel sind selten. In Untersuchungen an Schulkindern (Winkler et al., 2001; Juranek, 2002) und erwachsenen Probanden (Peschel, 2002) konnte jedoch Il-8 im Speichel nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen Karies und Il-8 bei Schulkindern wurde aufgezeigt (Juranek, 2002). So wiesen Kinder mit kariösen Läsionen signifikant höhere Il-8-Werte auf. Zu Auswirkungen von RJT auf die Konzentration von Il-8 im Speichel ist bis jetzt nichts bekannt.

Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Rezeptor Typ II (sTNF α -RII)

Neben den Zytokinen spielen auch deren Rezeptoren bei immunologischen Reaktionen eine bedeutende Rolle. Der Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α) ist ein proinflammatorisches Zytokin und wirkt auf nahezu alle Körperzellen (Volk et al., 1998). Studien weisen auf einen positiven Zusammenhang zwischen Parodontitis und TNF-Konzentrationen im Sulkusfluid hin (Graves, Cochran, 2003). Sein Rezeptor an der Oberfläche der Zielzellen ist TNF-R, er findet sich auf der äusseren Membran aller kernhaltigen Zellen. Neben den membrangebundenen Rezeptoren gibt es jedoch eine Vielzahl löslicher Rezeptoren, die durch eigenständige Synthese oder durch Abspaltung von membrangebundenen Rezeptoren entstehen. Die Hauptaufgabe des sTNF-R ist die Neutralisation des Zytokins, in dem es die Bindungsstelle für den membrangebundenen Rezeptor an dem Zytokin blockiert (Roitt et al., 1995). In der Diagnostik werden diese löslichen Rezeptoren wegen ihrer

hohen Stabilität eingesetzt. sTNF-R wurde als Marker im Sputum bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen untersucht (Vernooy et al., 2002). Bei einer Studie mit Kindern wurde bei der Analyse evtl. Störvariablen ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen kariösen Läsionen und der Konzentration von sTNF-RII im Speichel aufgezeigt (Winkler, 2002). Ein Zusammenhang zwischen RJT und sTNF-RII im Speichel wurde noch nicht untersucht.

Bis heute gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Bedeutung der Zytokine als Immunregulatoren im Speichel befassen. Im Speichel von Patienten mit Sjögren-Syndrom wurden erhöhte Werte von IL-2 und IL-6 gefunden, von denen angenommen wird, dass sie in Zusammenhang mit der entzündlichen Destruktion des Speicheldrüsengewebes stehen (Streckfus et al., 2001). Erhöhte Werte von sTNF-RII im Vergleich zu gesunden Probanden konnten im Speichel von HIV-positiven Patienten gemessen werden (Nishanian et al., 1998).

Die Auswahl der Zytokine Interleukin-8 (IL-8) und des löslichen Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptors-II (sTNF-RII) erfolgte auf Grund vorliegender Untersuchungen zweier Schulkinderkollektive (Winkler, 2001; Juranek, 2002) und eines Erwachsenen-Kollektivs (Peschel, 2003). Die Ergebnisse dieser Studien lassen vermuten, dass IL-8 und sTNF-RII im Speichel eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase der Mundhöhle spielen. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen IL-8 und Karies (Juranek, 2002) sowie zwischen sTNF-RII und kariösen Läsionen festgestellt werden (Winkler, 2002). Verbindungen zwischen IL-8 und sTNF-R und Parodontitis werden diskutiert (Graves, Cochran, 2003; Gamonal et al., 2001). Interleukin-1beta (IL-1 β) wurde mehrmals im Sulkusfluid untersucht (Faizuddin et al., 2003; Graves, Cochran et al., 2003; Giannopoulou et al., 2003; Deinzer et al., 1999, 2000). Den

Untersuchungen zufolge stellt IL-1 β einen wichtigen Parameter bei der Destruktion parodontaler Gewebe dar.

Zielstellung

Mit der vorliegenden Pilot-Studie sollen die Auswirkungen der RJT auf die Speichelproduktion und die Konzentration der Zytokine IL-1 β , IL-8 und sTNF-RII im Speichel untersucht werden. Aufgrund von vorangegangenen Studien liegt die Vermutung nahe, dass der Grad der Schädigung der Speicheldrüsen von der applizierten Strahlendosis abhängt (Bohuslavizki et al., 1997). Offen bleibt, ob sich die Speicheldrüsen innerhalb einer gewissen Zeit abhängig von der Strahlendosis von der Schädigung erholen können. Die Auswirkungen von RJT auf Zytokine im Speichel sind bisher nicht untersucht worden. Anzunehmen ist, dass die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-8 und sTNF α -RII bei Patienten nach RJT erhöht sind, da diese Behandlung eine erhöhte Plaque-Ablagerung und erhöhte Werte von Streptococcus mutans nach sich zieht (Lüders et al., 2003). Den Ergebnissen aus Studien zufolge, die sich mit den Konzentrationen von Zytokinen im Speichel befasst haben, müssten auch in der vorliegenden Untersuchung die Zytokine IL-1 β , IL-8 und sTNF α -RII in allen Speichelproben nachweisbar sein (Juranek, 2002; Peschel, 2003; Winkler, 2001). Fraglich ist, ob sich die Konzentrationen der Zytokine durch die Radiojodtherapie in einem solchen Maße verringern, dass eine Nachweisbarkeit nicht mehr möglich ist.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die folgenden Fragestellungen zu bearbeiten:

1. Ist die Schädigung der Speicheldrüsen abhängig von der verabreichten Strahlendosis?
2. Tritt eine Erholung der Speicheldrüsen nach einem längeren Zeitraum (>2 Jahre) ein?
3. Können die Zytokine Il-1 β , Il-8 und sTNF-RII in allen Speichelproben nachgewiesen werden?
4. Hat eine Isotopenbehandlung mit J¹³¹ Auswirkungen auf die Konzentration der Zytokine Il-1 β , Il-8 und sTNF-RII im Speichel?

2. Material und Methode

2.1 Probandenkollektiv

Zur Durchführung der vorliegenden Untersuchung wurden 52 Patientinnen der Abteilung für Nuklearmedizin der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf rekrutiert. Alle Probandinnen wurden über die Studie informiert und unterschrieben eine dementsprechende Einverständniserklärung. Bei 26 Teilnehmerinnen (50%) war die Anwendung einer Radiojodtherapie vorgesehen. Weitere 26 Probandinnen waren Frauen, deren Behandlung mit radioaktivem Jod¹³¹ bereits mind. zwei Jahre zurücklag. Da die Fallzahl der Männer sehr gering war, und um geschlechtsspezifische Faktoren auszuschließen, wurden nur Frauen in die Studie einbezogen. Ausgeschlossen von der Studie waren ausserdem Diabetikerinnen und Patientinnen, die Medikamente einnahmen, welche nachweislich eine Hyposalivation verursachen. Insbesondere wurde nach der Einnahme von Psychopharmaka, Appetitzüglern, Antihypertonika und Antihistaminika gefragt. Unter den 52 Probandinnen fanden sich jedoch elf, die Medikamente gegen Bluthochdruck einnahmen. Aufgrund der hohen Prävalenz von Bluthochdruck in der untersuchten Stichprobe wurden diese Patientinnen in die Untersuchung miteinbezogen. Ein eventueller Einfluss auf die Ergebnisse der Studie wurde berücksichtigt. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 52 Patientinnen im Alter von 18 bis 78 Jahren ($\bar{x} \pm s = 46,8 \pm 13,4$ Jahre). Diese Patientinnen wurden in einem Zeitraum von eineinhalb Jahren, von Februar 2001 bis Juli 2002, rekrutiert. Die Probandinnen wurden in vier Gruppen von jeweils 13 Frauen unterteilt.

- I. Gruppe 1 bestand aus 13 Patientinnen, die an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren. Bei diesen Frauen fand die erste Untersuchung vormittags am Tag der stationären Aufnahme vor Beginn der Radiojodtherapie statt (Gruppe 1a) und wurde nach drei Monaten (vor der ersten stationären Kontrolle) wiederholt (Gruppe 1b). Die Probandinnen erhielten während der Therapie insgesamt eine Dosis von mindestens 3000 MBq.

- II. Gruppe 2 bildeten 13 Patientinnen, die aufgrund eines Morbus Basedow oder eines gutartigen Schilddrüsentumors oder einer Schilddrüsen-Überfunktion eine Radiojodtherapie mit maximal 2000 MBq erhielten. Sie wurden am Tag der stationären Aufnahme in der nuklearmedizinischen Abteilung vor Einnahme des radioaktiven Jod¹³¹ untersucht (Gruppe 2a). Die zweite Untersuchung fand ca. drei bis vier Monate nach der Radiojodtherapie am Tag der stationären Therapiekontrolle statt (Gruppe 2b).

- III. Gruppe 3 bestand aus 13 Patientinnen, die an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, aber mindestens zwei Jahre keine Radiojodtherapie erhalten hatten. Hier war eine Dosis von insgesamt mindestens 3000 MBq die Voraussetzung. Zum Teil hatten diese Frauen schon mehrere Radiojodbehandlungen erhalten; die maximale Dosis betrug 19.100 MBq.

- IV. Gruppe 4 bildeten 13 Patientinnen, die vor mindestens zwei Jahren eine Radiojodtherapie mit einer Dosis von höchstens 2000MBq erhalten hatten, um eine gutartige Schilddrüsenerkrankung zu behandeln.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich wegen der geringen Fallzahl um eine Pilot-Studie. Mit dieser Studie sollten einerseits Folgen der RJT drei Monate nach der Behandlung und andererseits evtl. auftretende Langzeitfolgen (zwei Jahre nach RJT) untersucht werden. Bei dem vorliegenden Studiendesign handelt es sich um eine Longitudinalstudie, d.h. es wurden dieselben Patientinnen sowohl vor der RJT als auch drei Monate nach der RJT untersucht. Diesen Probandinnen wurden Patientinnen, die mehr als zwei Jahre keine RJT mehr erhalten hatten, nach Dosis, Alter und Raucher/Nichtraucher zugeordnet (Matched-Pairs) und mit den Werten der Patientinnen vor RJT verglichen.

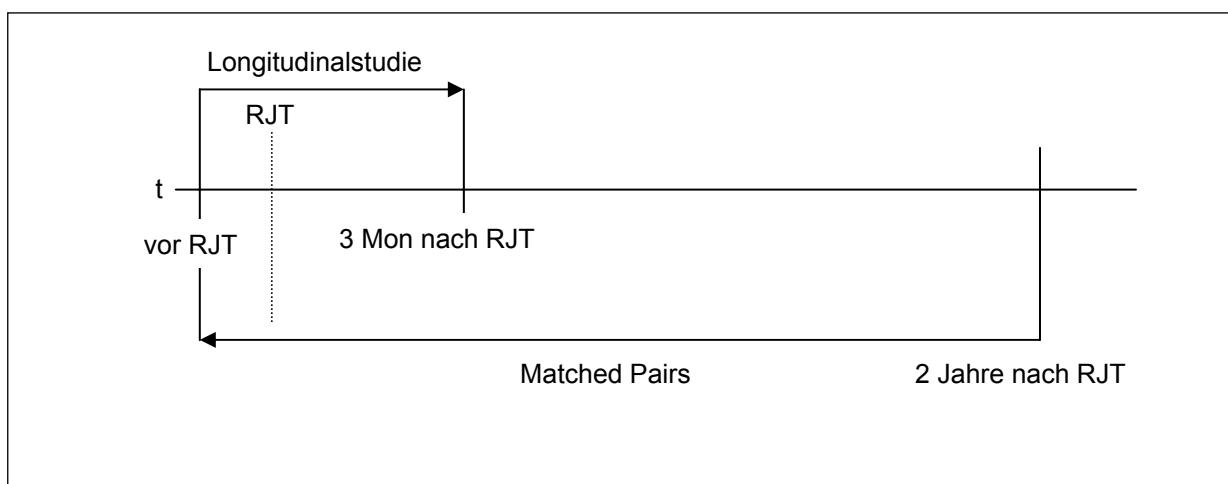


Abb. 1 Studiendesign

2.3 Untersuchungsablauf

Zu Beginn der Untersuchung wurden Informationen bezüglich persönlicher Daten und zur Radiojodtherapie mittels umfangreicher Fragebögen erhoben. Weiterhin wurde eine zahnmedizinische Untersuchung vorgenommen. Diese beinhaltete den Zahnbefund, einen Parodontalstatus und die Mundhygiene-Indices Quigley-Hein-Index (QHI, Quigley, Hein, 1962) und Papillenblutungs-Index (PBI, Saxer, Mühlemann, 1975). Ausserdem wurde eine Speichelprobe genommen.

2.3.1 Fragebogenangaben

2.3.1.1 Persönliche Angaben

In einem Fragebogen wurden allgemeine Daten der Probandinnen erhoben. Die Angaben umfassten chronische und akute Krankheiten und Medikamente, die die Patientinnen ständig und/oder zur Zeit der Untersuchung einnahmen. Die Frauen sollten außerdem angeben, ob sie rauchten und wenn ja, wieviele Zigaretten pro Tag. Weiter sollten die Patientinnen schätzen, wieviel Flüssigkeit (Wasser, Tee, Saft, etc.) sie am Tag zu sich nahmen.

2.3.1.2 Radiojodtherapie

Die Art des Tumors bzw. der Erkrankung, bei Karzinomen das TNM-Stadium, Zeitpunkt, Zeitraum und Dosis der Radiojodtherapie (RJT) wurden erfragt.

2.3.2 Zahnärztliche Untersuchung

2.3.2.1 Quigley-Hein-Index (Quigley und Hein, 1962)

Der Quigley-Hein-Index bewertet die Ansammlung von Plaque und Belägen auf den koronalen Zahnoberflächen. Die Zähne wurden hierfür mit Plaquefärbelösung angefärbt und die Patienten spülten mit Wasser aus. Die angefärbten Bereiche wurden im ersten und dritten Quadranten vestibulär, im zweiten und vierten oral mit den Ziffern eins bis fünf bewertet.

Quigley-Hein-Index

- 0 Keine Plaque
- 1 Vereinzelte Plaqueinseln
- 2 Deutliche, zusammenhängende Linie am Gingivarand
- 3 Plaqueansammlung im zervikalen Drittel
- 4 Plaqueausdehnung bis ins mittlere Kronendrittel
- 5 Plaqueansammlung bis ins koronale Zahndrittel

2.3.2.2 Papillen-Blutungs-Index (Saxer und Mühlemann, 1975)

Der Mundhygiene-Index PBI (Papillenblutungsindex) beziffert das Maß einer ggfs. vorhandenen Entzündung der Gingiva. Hierbei werden die Interdentalspapillen mit einer stumpfen Sonde sondiert und die evtl. auftretende Blutung mit einer Skala von 0 bis 4 bewertet.

Papillen-Blutungs-Index

- 0 Keine Blutung
- 1 Auftreten eines Blutpunktes
- 2 Auftreten mehrerer Blutpunkte oder einer Blutlinie
- 3 Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut
- 4 Starke Blutung nach Sondierung; Blut fließt über den Zahn

2.3.2.3 Parodontalstatus

Desweiteren wurde ein Parodontalstatus erhoben. Die Sulkussondierungstiefen (SST) wurden an allen Zähnen jeweils mesial, distal, vestibulär und oral mit Hilfe einer starren Parodontalsonde mit Millimeter-Skalierung gemessen. Gingivarezessionen wurden ebenfalls berücksichtigt. Es wurde der Extent-and-Severity-Index (ESI, Carlos et al., 1986) angewendet, der es ermöglicht, die Befunde der Patientinnen zu vergleichen. Mit dem ESI werden nur pathologische Sulkussondierungstiefen berücksichtigt. Die Grenze wurde bei ≥ 3 mm SST festgelegt, d.h. nur Werte die ≥ 3 mm waren wurden als pathologisch eingestuft und flossen mit in den Index ein. Der ESI besteht aus zwei Werten: Die Anzahl (=Extent, in Prozent) der SST ≥ 3 mm und der Mittelwert der SST ≥ 3 mm (Severity) der befallenen Zahnflächen. Zuletzt wurde ein Orthopantomogramm angefertigt.

2.3.3 Speichelgewinnung und Verarbeitung

Die Probeentnahme erfolgte jeweils vormittags in der Zeit zwischen 9 und 11 Uhr. Aus dem Untersuchungsablauf ergab sich eine mindestens einstündige Nahrungs- und Trinkkarenz. Zur Bestimmung der Speichelflussrate und Zytokine wurde stimulierter Mischspeichel verwendet. Die Probanden kauten fünf Minuten auf einem Paraffinblöckchen (CRT Paraffin, Vivadent, Ellwangen). Während dieser Zeit wurde mittels Spuckmethode stimulierter Speichel gewonnen. Die Zeit wurde mit einer Stoppuhr festgehalten. Der Speichel wurde in einem vorher gewogenen und sterilen Gefäß (Fa. Sarstedt) gesammelt. Nach der Speichelentnahme wurde der Speichel gewogen und danach weiter aufbereitet. Der Speichel wurde auf 2 ml Eppendorf-Gefäße aufgeteilt und dann bei 3000 U/min und 4°C für 15 min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert, aliquotiert und bei –25°C bis zum Tag der Analyse aufbewahrt.

2.3.4 Nachweis von Zytokinen im Speichel

Der Nachweis von Interleukin-8, Interleukin-1 β und löslichem Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor Typ II aus dem stimulierten Mischspeichel wurde mittels eines Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA) durchgeführt. Hierfür wurden die ELISA-Kits Quantikine der Firma R+D Systems, Inc. (Minneapolis, USA) verwendet.

Prinzip eines ELISA

Die Grundlage eines ELISA ist die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Hierfür werden Mikrotiterplatten benutzt, die eine bestimmte Anzahl (hier 96) von Vertiefungen, sog. Kavitäten aufweisen. Diese sind mit dem spezifischen Antikörper gegen das zu bestimmende Zytokin beschichtet. Im folgenden wird in die Kavitäten das Antigen (Standard bzw. Speichel) pipettiert. Nun verbindet sich das Zytokin als Antigen mit den spezifischen Antikörpern und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe (Ag-Ak-Komplexe). Mit einem zweiten, polyklonalen, enzymmarkierten Antikörper (AkE) werden die Ag-AK-Komplexe konjugiert (Ag-Ak-AkE-Komplex). Um eine Farbreaktion hervorzurufen, wird eine Peroxidlösung hinzugefügt, die einen Farbumschlag ins Blau auslöst. Durch Zugabe einer Stopplösung (Schwefelsäure) wird diese Reaktion beendet und es erfolgt eine zweite Farbreaktion (von blau nach gelb). Nun wird mit einem Photometer (ELISA-Reader, Behring Institut, Marburg) die Farbintensität gemessen. Da die optische Dichte proportional zu der Konzentration des Antigens ist, kann dieses quantitativ (pg/ml) bestimmt werden. Die Charakteristika der einzelnen Kits zur Bestimmung von IL-1 β , IL-8 und sTNF-RII sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tab. 1 Charakteristika der ELISA-Kits zur Bestimmung von IL-1 β , IL-8 und sTNF-RII

	IL-1β	IL-8	sTNF-RII
Speichelmenge	200 μ l	50 μ l	200 μ l
Antikörper I	Maus	Maus	Maus
Antikörper II	Peroxidase	Peroxidase	Peroxidase
Inkubationszeit (insgesamt)	2 std+2 std+20 min	3 std+30 min	2 std+2 std+20 min
Temperatur	RT	RT	RT
Waschungen	3 mal	6 mal	3 mal
Stopplösung	Schwefelsäure	Schwefelsäure	Schwefelsäure
Wellenlänge	450 nm	450 nm	450 nm
Standardverdünnung	0-250 pg/ml	0-2000 pg/ml	0-500 pg/ml
Sensitivität	<1,0 pg/ml	<10 pg/ml	<1,0 pg/ml
Messbereich für Speichel	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

RT=Raumtemperatur

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm SPSS® für MacIntosh, Version 10.0. Es wurden der Wilcoxon-Test (nicht-parametrischer Rangsummentest) und Fisher's exakter Test sowie Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ festgelegt. Die deskriptive Statistik umfasste die Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, des Medians und der höchsten und niedrigsten Werte.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Angaben

An der Untersuchung nahmen 52 Frauen im Alter von 18 bis 78 Jahren teil ($\bar{x} \pm s = 46,8 \pm 13,4$ Jahre). Die Altersverteilung der Probandinnen in sechs Altersklassen ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

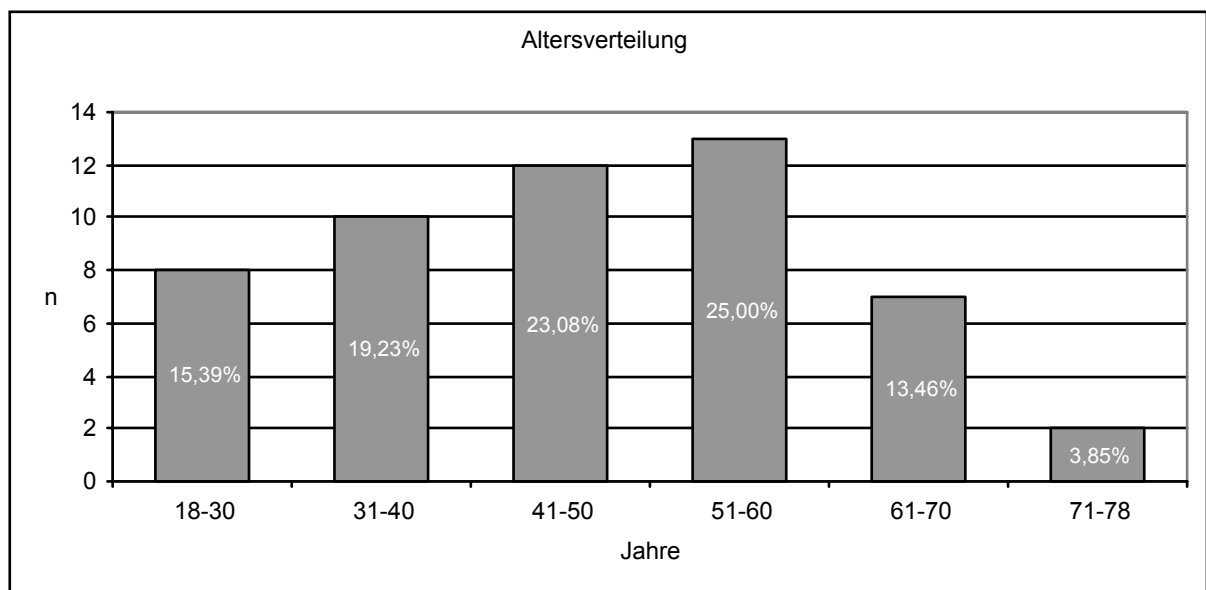


Abb. 3.1 Altershäufigkeitsverteilung (n=52)

Die grösste Gruppe (13 Probandinnen bzw. 25%) bildeten Frauen im Alter von 51 bis 60 Jahren. Dagegen waren nur sieben Frauen (13,46%) von 61 bis 70 Jahre alt und nur zwei Frauen älter.

Angaben zu allgemeinen Erkrankungen (andere als Schilddrüsenerkrankungen), Einnahme von Medikamenten und Rauchgewohnheiten wurden in einem Fragebogen festgehalten. Die Patientinnen sollten ausserdem schätzen, wieviel Flüssigkeit sie am Tag zu sich nahmen. Die absoluten und prozentualen Häufigkeitsverteilungen der Variablen sind in Tab. 3.1 zusammengestellt.

Tab. 3.1 Allgemeine Variablen (n=52)

Variablen	n	%
Bluthochdruck	13	25,00
Medikamenteneinnahme (geg. Bluthochdruck)	11	21,15
Asthma	1	1,92
Neurodermitis	1	1,92
Psoriasis	1	1,92
Allergien	26	50,00
Flüssigkeitszufuhr/Tag < 1Liter	4	7,69
Flüssigkeitszufuhr/Tag 1-2Liter	36	69,23
Flüssigkeitszufuhr/Tag >2Liter	12	23,08
Raucher	12	23,08

Insgesamt litten 16 Probandinnen (34.62%) an einer chronischen Erkrankung (andere als Schilddrüsenerkrankungen); davon waren 13 (25%) von Bluthochdruck betroffen. Nur eine Frau litt an Asthma, eine an Neurodermitis und eine Patientin an Psoriasis (Schuppenflechte). Elf Frauen (21,15%) nahmen regelmässig Medikamente ein; diese waren ausnahmslos Mittel gegen Bluthochdruck. (Wie anfangs beschrieben, können Antihypertonika Hyposalivation auslösen. Evtl. Beeinflussung der Werte durch diese Medikamente wird in Abschnitt 3.8 untersucht.) Die Hälfte der Frauen litt außerdem an einer Allergie gegen eine oder mehrere Substanzen. Die meisten Frauen (36 bzw. 69,23%) tranken 1-2 Liter Wasser, Saft oder Tee am Tag. Nur vier Frauen (7,69%) tranken weniger als einen Liter pro Tag, zwölf (23,08%) mehr als zwei Liter pro Tag. Zwölf Probandinnen (23,08%) waren Raucherinnen.

3.2 Radiojodtherapie

Angaben zur Art des Tumors bzw. der Schilddrüsenerkrankung sowie zur Dosis der Radiojodtherapie wurden aus den Krankenakten der Patientinnen übernommen. Die Häufigkeitsverteilung der Schilddrüsenerkrankungen ist in Tab. 3.2 dargestellt.

Tab. 3.2 Erkrankungen der Schilddrüse (n=52)

Erkrankung der Schilddrüse	n	%
papilläres SD-Ca	18	34,62
follikuläres SD-Ca	6	11,54
SD-Ca (genaue Bezeichnung unbekannt)	1	1,92
gutartige Veränderungen	16	30,77
M. Basedow	11	21,15

Demnach waren die meisten (18) Probandinnen an einem papillären Schilddrüsenkarzinom und sechs an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom erkrankt. M. Basedow war bei elf Frauen diagnostiziert worden. 16 Frauen hatten andere gutartige Veränderungen der Schilddrüse. Bei einer Patientin fehlte die genaue Angabe zu der Art ihrer malignen Schilddrüsenerkrankung.

Je nach Art der Erkrankung wurden die Patientinnen mit unterschiedlich hohen Dosen von radioaktivem Jod behandelt. Die Einteilung der Probandinnen in vier verschiedene Gruppen erfolgte nach der Höhe der Dosierung, bzw. nach Zeitpunkt der RJT.

Gruppe 1 : Die erste Gruppe bestand aus 13 Patientinnen mit einem bösartigen Schilddrüsentumor. Diese Frauen wurden vor (**Gruppe 1a**) und drei Monate nach der RJT (**Gruppe 1b**) untersucht. Die Dosisverteilung innerhalb dieser Gruppe wird in Abbildung 3.2 dargestellt.

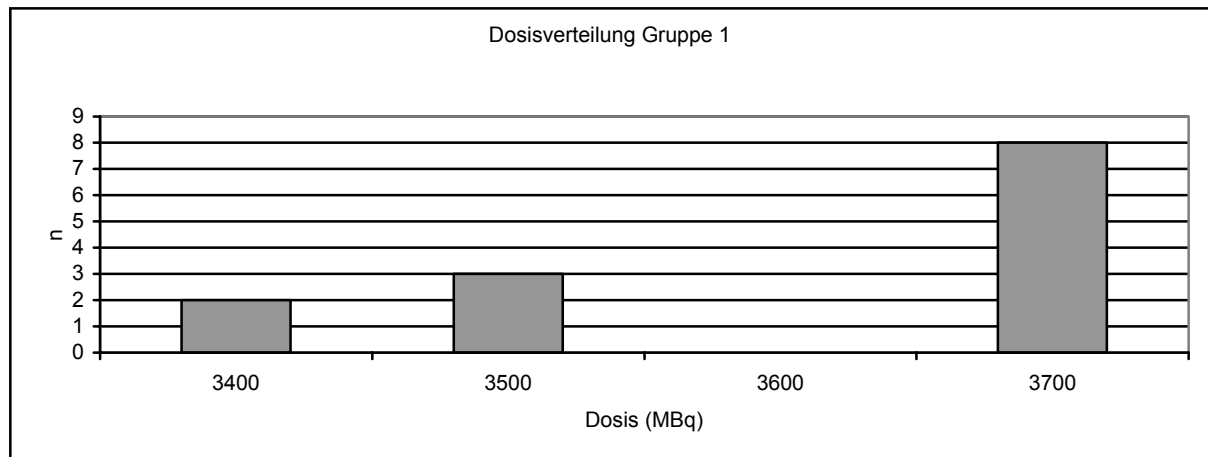


Abb. 3.2 Dosisverteilung Gruppe 1 (n=13)

Gruppe 2: Die zweite Gruppe umfasste Patientinnen mit einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung. Die Probandinnen dieser Gruppe erhielten eine Dosis des radioaktiven Jods von höchstens 2000 MBq. Sie wurden vor (**Gruppe 2a**) und drei Monate nach der RJT (**Gruppe 2b**) untersucht. Die Häufigkeitsverteilung der Dosierungen innerhalb der zweiten Gruppe wird in Abbildung 3.3 dargestellt.

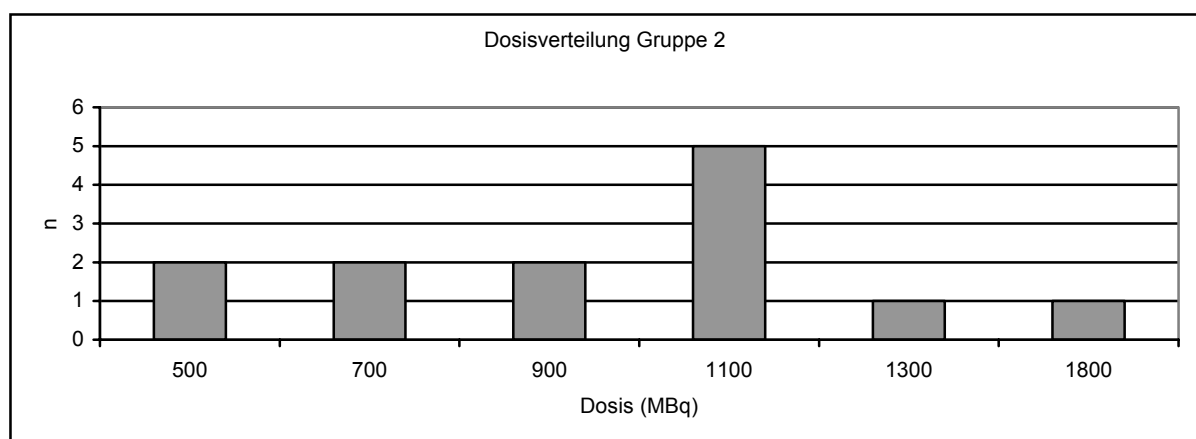


Abb. 3.3 Dosisverteilung Gruppe 2 (n=13)

Gruppe 3: Die dritte Gruppe bestand aus Probandinnen mit einer bösartigen Schilddrüsenerkrankung, bei denen zwischen der letzten RJT und dem Zeitpunkt der Untersuchung mindestens zwei Jahre lagen. Die Dosis betrug mindestens 3000 und höchstens 20.000 MBq. Dieser Gruppe wurde außerdem eine Patientin zugeordnet, die zwar an einer gutartigen Veränderung der Schilddrüse litt, die aber im Verlauf der Behandlung eine Dosis von über 4000 MBq erhalten hatte. Die Verteilung der Häufigkeiten ist in Abbildung 3.4 graphisch dargestellt.

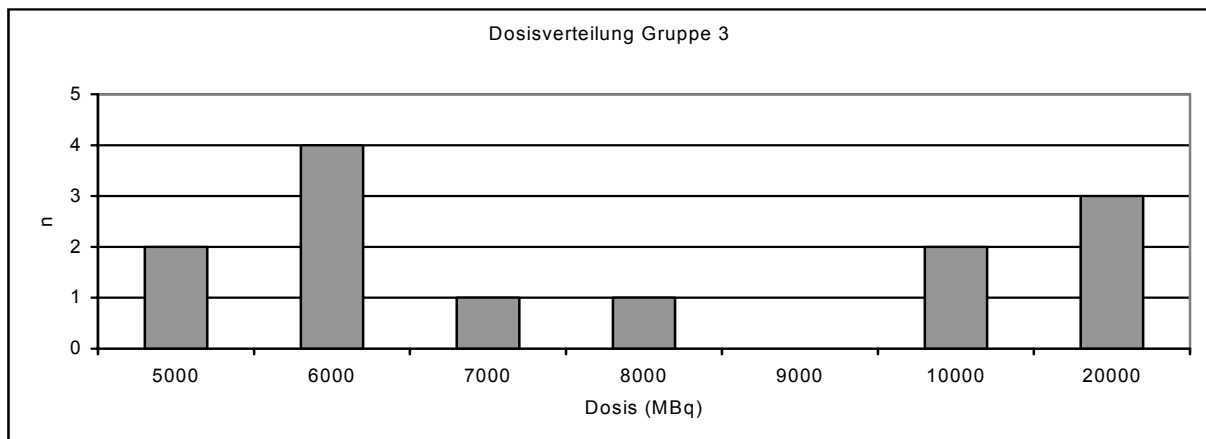


Abb. 3.4 Dosisverteilung Gruppe 3 (n=13)

Gruppe 4: Die vierte Gruppe bildeten 13 Probandinnen mit gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse, deren Therapie zum Zeitpunkt der Studie mindestens zwei Jahre zurücklag. Die graphische Darstellung der Dosisverteilung innerhalb der Gruppe ist in Abbildung 3.5 zu sehen.

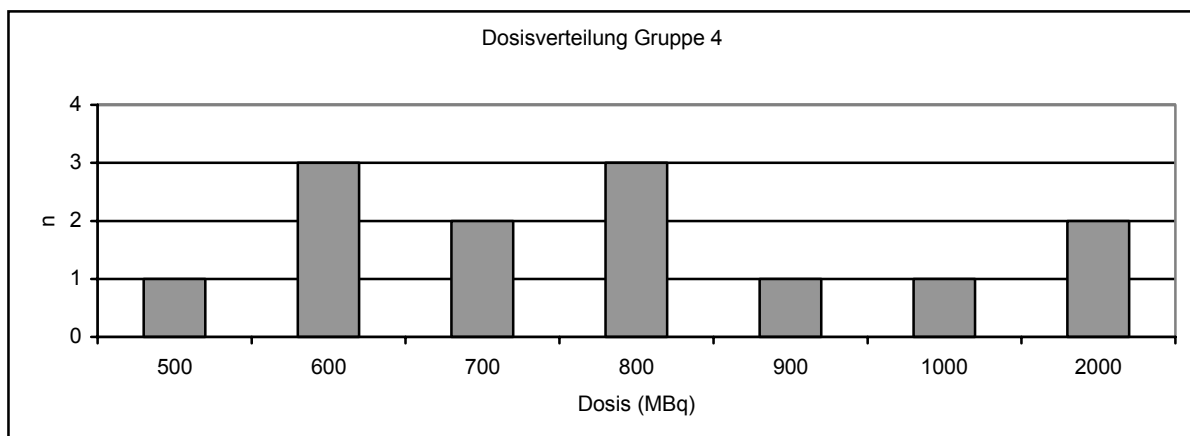


Abb. 3.5 Dosisverteilung Gruppe 4 (n=13)

Die Werte der Dosierungen in den verschiedenen Gruppen mit Mittelwert und Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum sind in Tab.3.3 zusammengefasst.

Tab. 3.3 Dosierungen des Jod¹³¹ (MBq) in den 4 Gruppen

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
Gruppe 1	13	3608,69 125,58	3700,00	3400,00 3700,00
Gruppe 2	13	900,31 376,78	910,00	330,00 1773,00
Gruppe 3	13	8221,46 4472,21	6570,00	5105,00 19100,00
Gruppe 4	13	809,38 405,97	740,00	330,00 1910,00

Aus der Tabelle wird deutlich, dass die Patientinnen der Gruppe 3 (zwei Jahre nach Hochdosis-RJT) im Mittel mit der höchsten Strahlendosis behandelt worden waren. In dieser Gruppe trat auch die breiteste Streuung der Werte auf. Die Dosierungen reichten von 5105 MBq bis 19100 MBq.

Acht Patientinnen der Gruppe 1 (vor und drei Monate nach Hochdosis-RJT) erhielten eine Dosis von 3700 MBq. Drei Patientinnen wurden mit 3500 MBq und zwei mit 3400 MBq Jod¹³¹ behandelt.

In Gruppe 2 (Patientinnen vor und drei Monate nach Niederdosis-RJT) variierte die Dosierung von 330-1773 MBq. Im Durchschnitt erhielten sie 900,31 MBq.

Die im Mittel niedrigste Dosis erhielten Patientinnen der Gruppe 4 (Frauen zwei Jahre nach Niederdosis-RJT) sie wurden mit durchschnittlich 809,38 MBq Jod¹³¹ behandelt.

3.3 Zahnärztliche Befunde

3.3.1 Quigley-Hein-Index (QHI)

Die Werte des QHI in den verschiedenen Gruppen sind in der Abb. 3.6 graphisch als Box-and-Whiskers-Plots und in Tabelle 3.4 dargestellt.

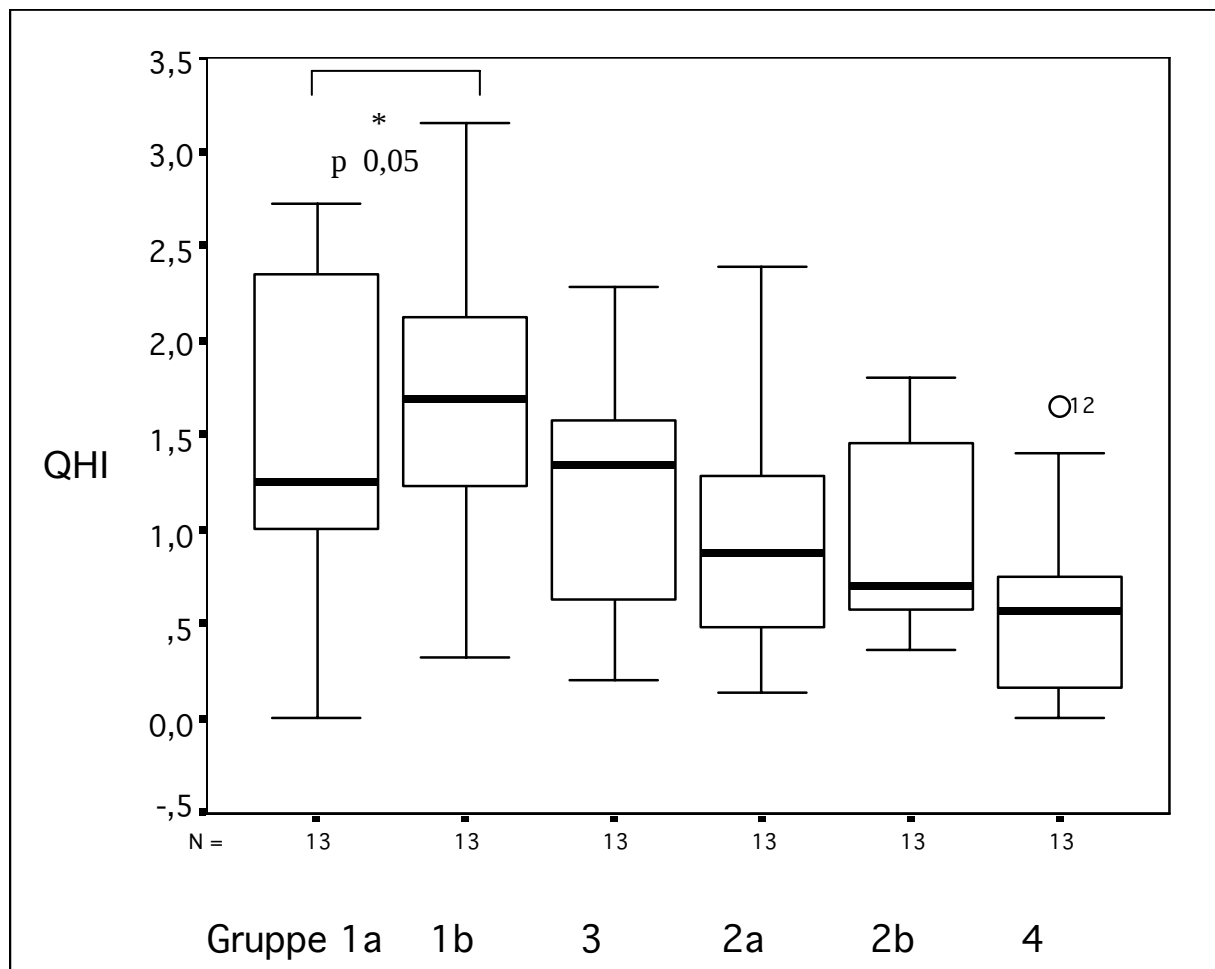


Abb. 3.6 Darstellung des Quigley-Hein-Index als Box-and-Whiskers-Plots. Der Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.4 Quigley-Hein-Index

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	1,45 0,84	1,25	0,00 2,73
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	1,79 0,78	1,69	0,33 3,15
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	1,14 0,65	1,35	0,21 2,28
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	0,97 0,73	0,88	0,14 2,39
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	0,94 0,51	0,71	0,36 1,81
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	0,62 0,55	0,57	0,00 1,67

Die höchsten Werte der Skala des Quigley-Hein-Index (4 und 5) wurden in keiner der Gruppen erreicht. Am häufigsten waren die Werte 1 und 2, d.h. auf den Zähnen fanden sich vereinzelte Plaque-Inseln oder eine Plaque-Linie am Gingivarand. Die mittleren Werte reichten von 0,69 in der Gruppe 4 bis 1,69 in Gruppe 1b. Einen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der QH-Indizes der Patientinnen vor Hochdosis-RJT mit den Werten drei Monate nach Hochdosis-RJT. Mit dem Wilcoxon-Test konnte ein signifikanter Anstieg der Werte nach RJT festgestellt werden ($p = 0,033$, 2-seitig).

3.3.2 Papillen-Blutungs-Index (PBI)

Die Verteilung der einzelnen Werte des PBI ist in der Abb. 3.7 als Box-and-Whiskers-Plots graphisch und in Tabelle 3.5 dargestellt.

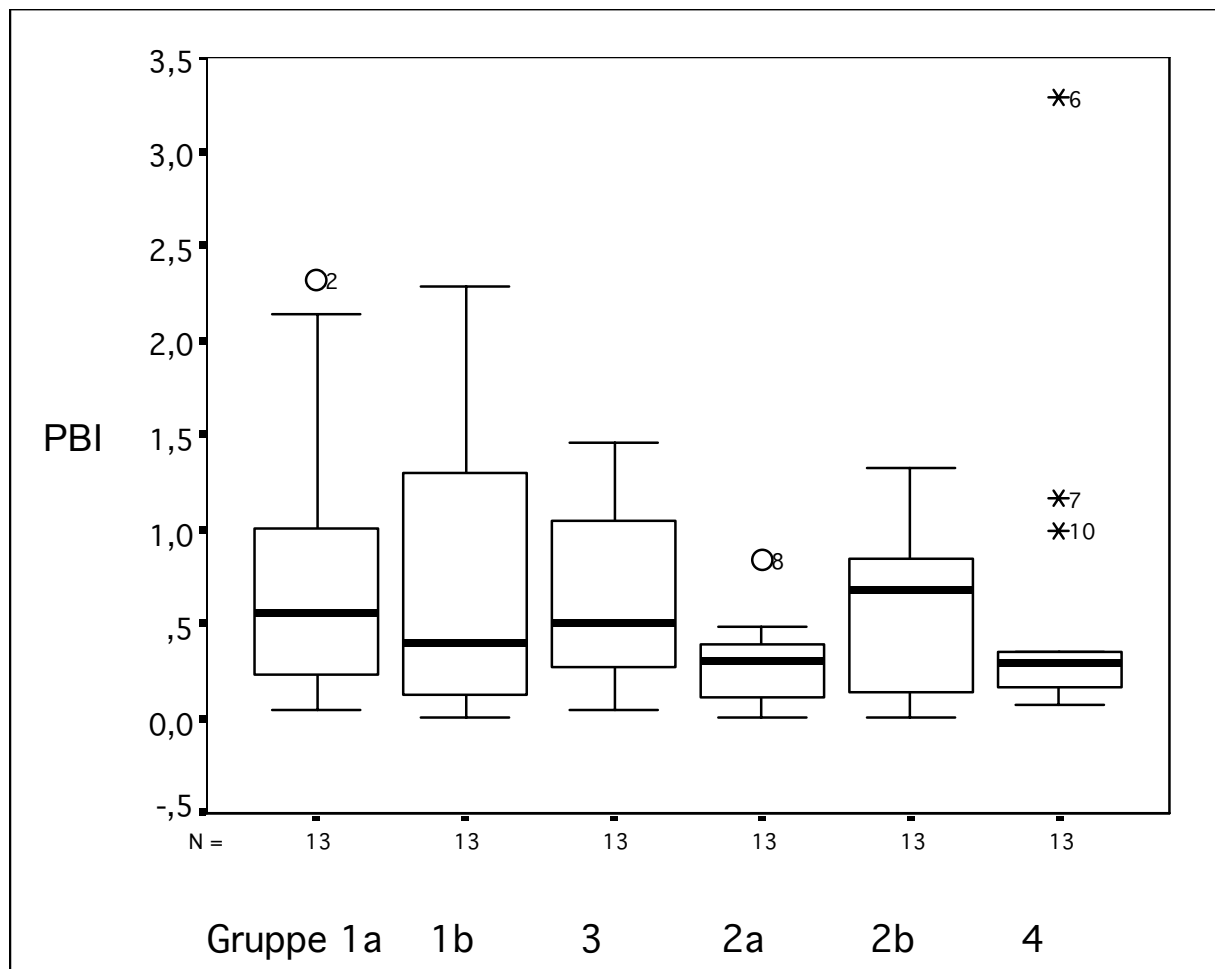


Abb. 3.7 Darstellung des Papillen-Blutungs-Index als Box-and-Whiskers-Plots. Der Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.5 Papillen-Blutungs-Index

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	0,75 0,75	0,65	0,11 2,33
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	0,75 0,75	0,40	0,00 2,29
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	0,65 0,45	0,50	0,07 1,46
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	0,30 0,23	0,31	0,00 0,85
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	0,51 0,68	0,41	0,00 1,32
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	0,59 0,88	0,29	0,04 3,29

Wie auch beim Quigley-Hein-Index kamen die niedrigen Werte 0 und 1 am häufigsten vor. Die Mediane reichten von 0,29 in der Gruppe der Patientinnen zwei Jahre nach Niederdosis-RJT bis 0,65 bei den Patientinnen vor Hochdosis-RJT. Der Wert 4 (starke Blutung nach Sondierung) kam nie und der Wert 3 (Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut) einmal vor. Bei diesem Mundhygiene-Index konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Wilcoxon-Test) zwischen den Werten vor und nach RJT festgestellt werden.

3.3.3 Parodontalstatus

Der Befund des Parodontiums wurde mittels des ESI (Extent-and-Severity-Index) festgehalten. Die Werte des ESI sind als Produkt der beiden Zahlen Extent (Ausmasses der erkrankten Zahnflächen ≥ 3 mm) und Severity (Mittelwert aller SST ≥ 3 mm) als Box-and-Whiskers-Plots in Abb. 3.8 und in Tab. 3.6 dargestellt.

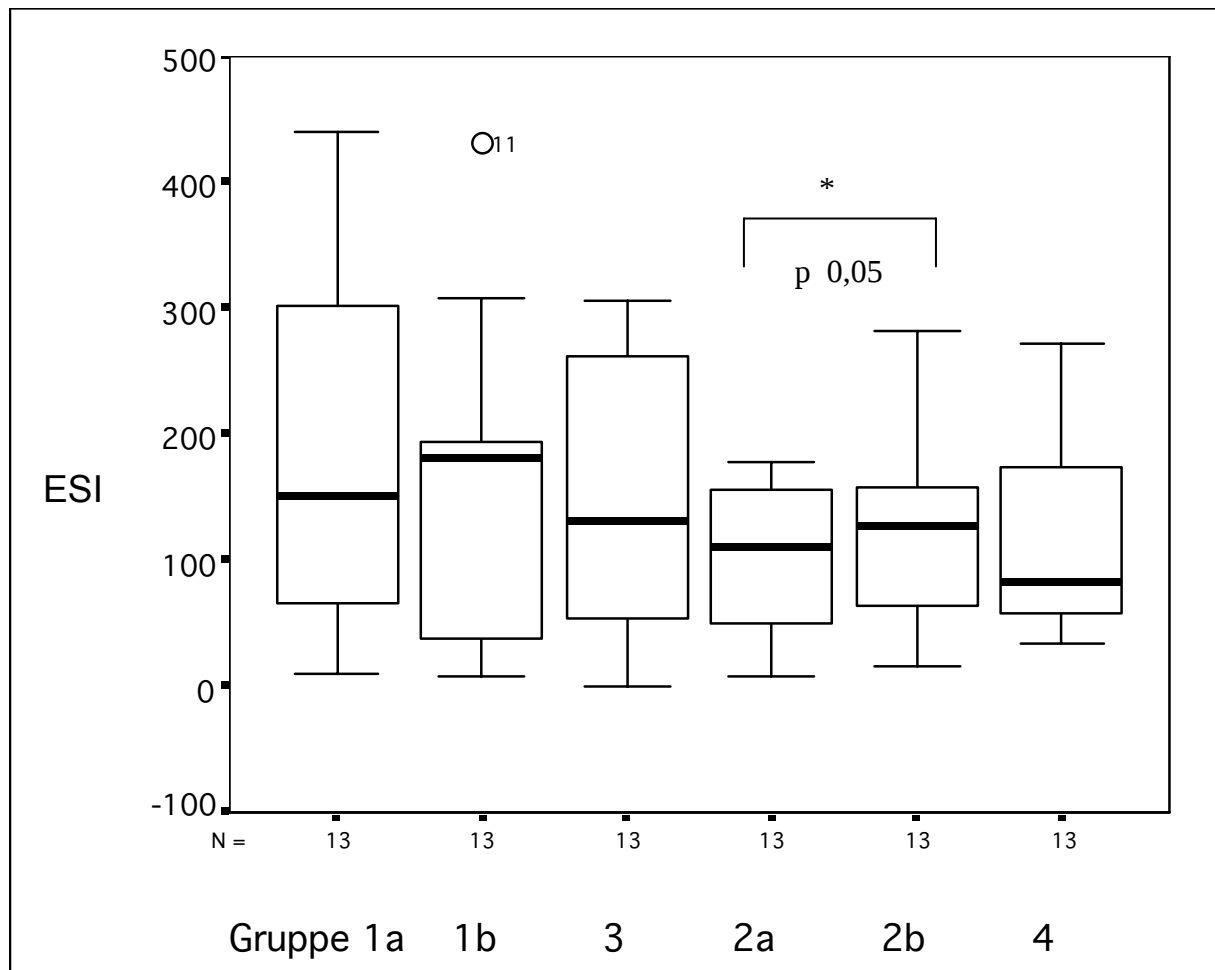


Abb. 3.8 **Extent x Severity**

Der Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.6 Extent x Severity

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	177,22 149,01	150,94	10,71 439,74
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	169,99 126,12	180,44	8,04 177,99
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	144,20 112,61	130,69	0,00 306,84
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	100,20 61,75	110,70	8,04 177,99
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	124,17 71,36	126,91	16,08 288,83
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	120,96 85,58	82,96	34,83 271,50

Wie Graphik und Tabelle zeigen, blieben die Werte der Patientinnen, die mit hochdosiertem Radiojod behandelt wurden, ungefähr gleich; im Vergleich mit den Werten vor RJT und drei Monate nach Hochdosis-RJT waren die Werte der Patientinnen drei Jahre nach Hochdosis-RJT sogar leicht erniedrigt, allerdings ohne Signifikanzniveau zu erreichen.

Bei den Patientinnen drei Monate nach Niederdosis-RJT zeigte sich ein signifikanter Anstieg des ESI im Vergleich zu den Werten vor RJT (Wilcoxon-Test, $p=0,033$, $n=26$).

Auffällig war jedoch, dass die Patientinnen, die eine Hochdosis-RJT erhalten hatten, bzw. bei denen eine solche Massnahme geplant war, im Vergleich mit den Patientinnen, die eine Niederdosis-RJT erhielten, rein deskriptiv schlechtere Werte aufwiesen bzw. eine breitere Streuung der Werte auftrat.

3.4 Speichelflussrate

Bei allen Patientinnen wurde die Speichelflussrate bestimmt. Die Werte sind für alle Gruppen in der folgenden Abb. 3.9 graphisch und in Tabelle 3.7 dargestellt.

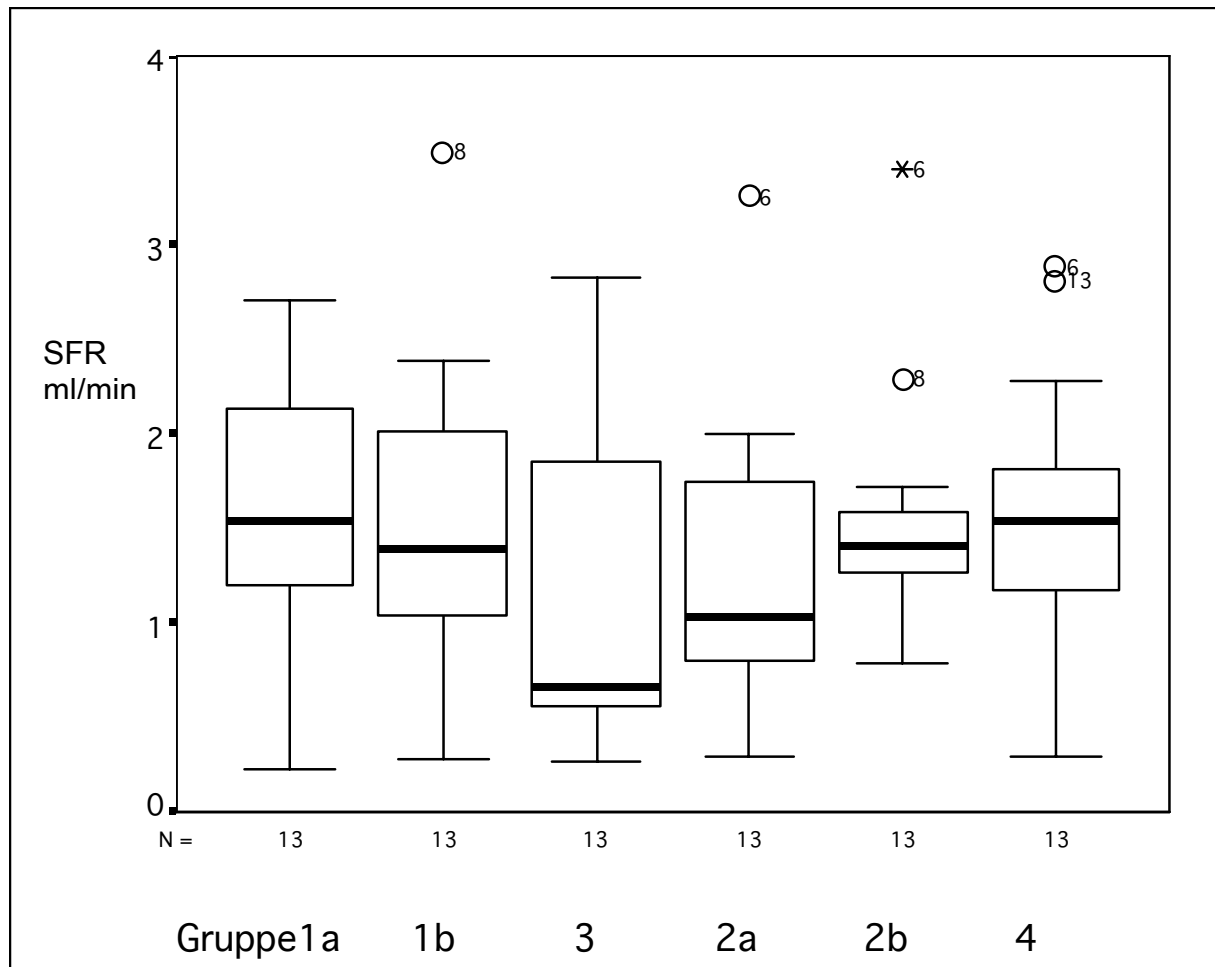


Abb. 3. 9 Speichelflussrate der verschiedenen Gruppen (HD=Hochdosis; ND=Niederdosis) (n=13/Gruppe)

Der Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.7 Speichelflussrate (ml/min)

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	1,584 0,754	1,534	0,670 2,702
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	1,539 0,837	1,392	0,286 3,500
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	1,277 0,992	0,753	0,262 2,826
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	1,317 0,802	1,038	0,288 3,270
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	1,577 0,655	1,412	0,788 3,408
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	1,735 0,995	1,599	0,296 2,898

Es fällt auf, dass Mittelwert und Median im Vergleich zu den anderen Gruppen bei Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT am kleinsten sind. Der Median beträgt 0,753 ml/min und liegt damit nur knapp über der Grenze zur Hyposalivation (Speichelfluss $\leq 0,7$ ml/min). Die Mediane der anderen Gruppen betragen dagegen mind. 1 ml/min. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test, $p = 0.059$, 2-seitig).

Die Werte wurden auf das Vorliegen einer Hyposalivation (Speichelfluss $\leq 0,7$ ml/min) hin untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abb. 3.10-3.13 graphisch dargestellt.

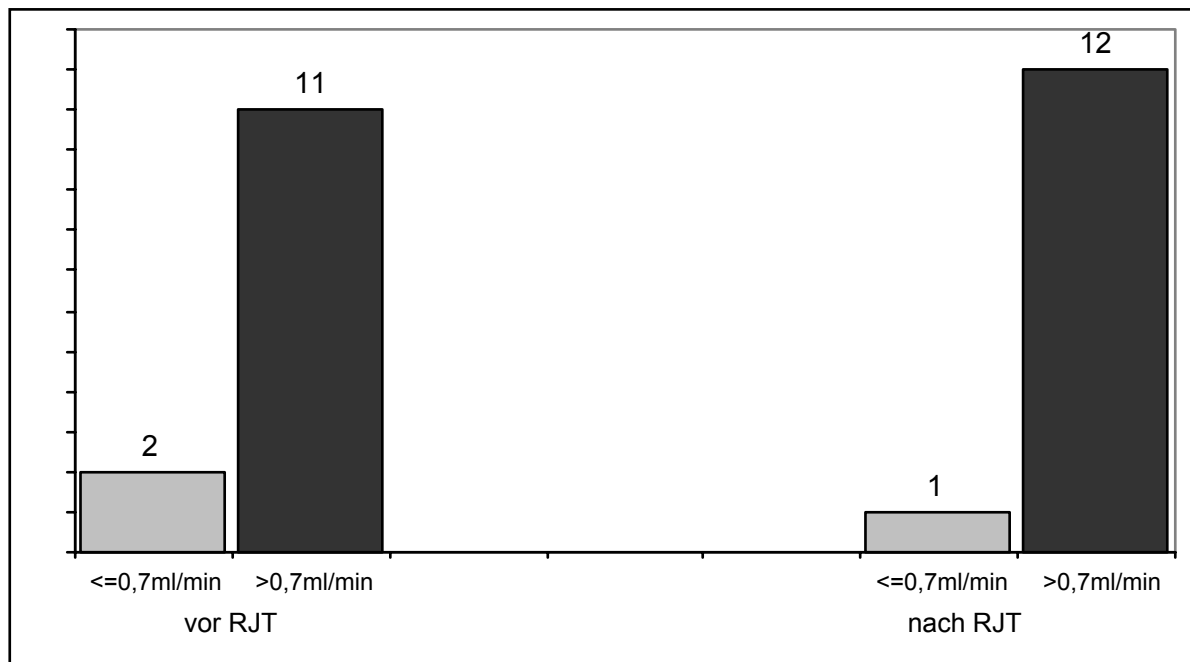


Abb. 3.10 Vorliegen einer Hyposalivation vor und 3 Monate nach Hochdosis-RJT (n=26) n = Anzahl der Probandinnen. Hellgraue Säulen stellen die Anzahl derjenigen Probandinnen mit Hyposalivation dar.

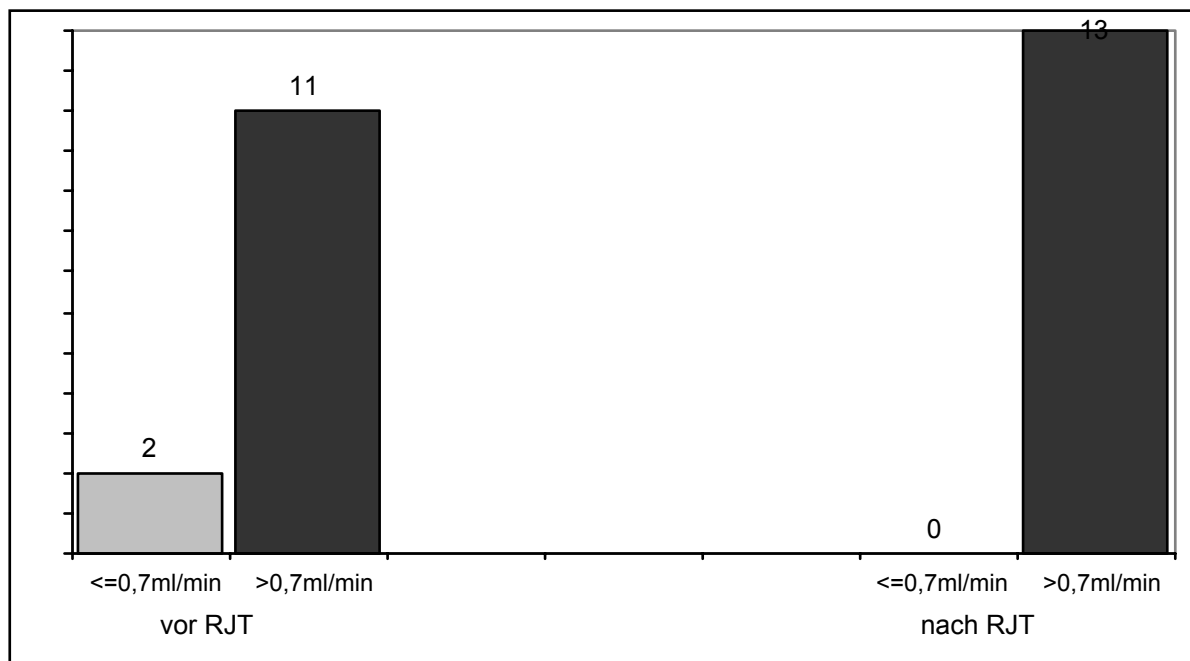


Abb. 3.11 Vorliegen einer Hyposalivation vor und 3 Monate nach Niederdosis-RJT (n=26) n = Anzahl der Probandinnen. Hellgraue Säulen stellen die Anzahl derjenigen Probandinnen mit Hyposalivation dar

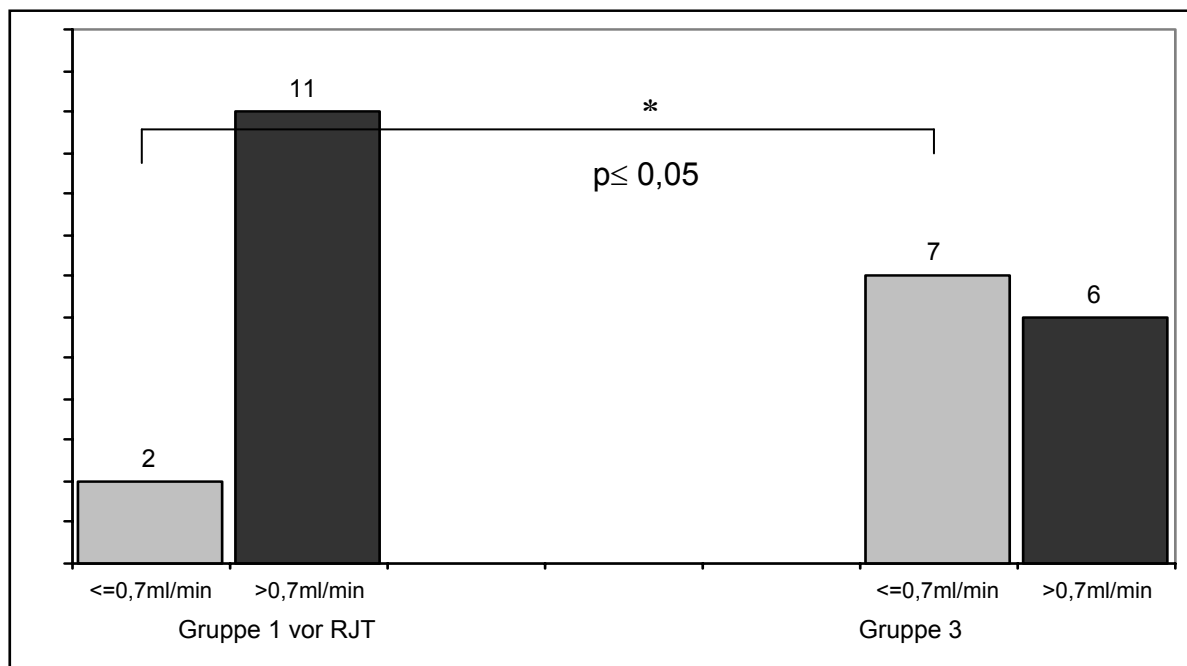


Abb. 3.12 Vorliegen einer Hyposalivation vor/zwei Jahre nach Hochdosis-RJT (n=26) ($p \leq 0,05$, Fisher's exakter Test) Hellgraue Säulen stellen die Anzahl derjenigen Probandinnen mit Hyposalivation dar.

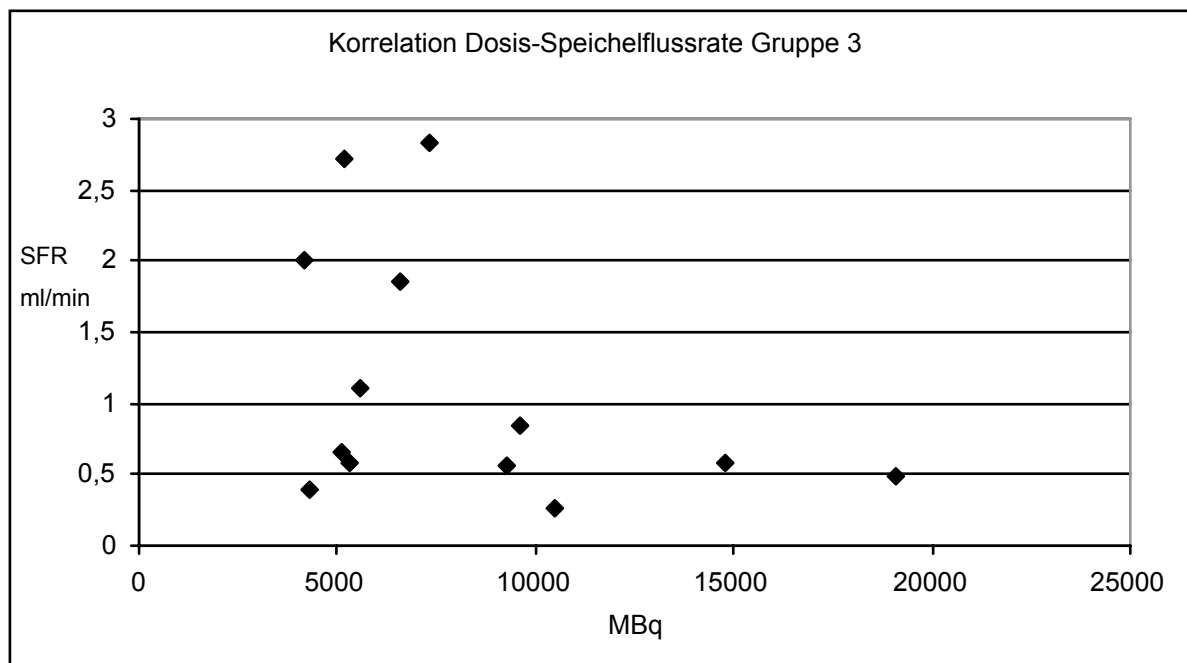


Abb. 3.13 Korrelation Speichelflussrate-Dosis Probandinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT (n=13, $r = -0,341$, $p = 0,255$, Spearman, 2-seitig)

Obwohl rein deskriptiv eine negative Korrelation zwischen der verabreichten Strahlendosis und der Speichelflussrate in der Gruppe der Probandinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT zu erkennen ist, erreicht diese nicht das Signifikanzniveau.

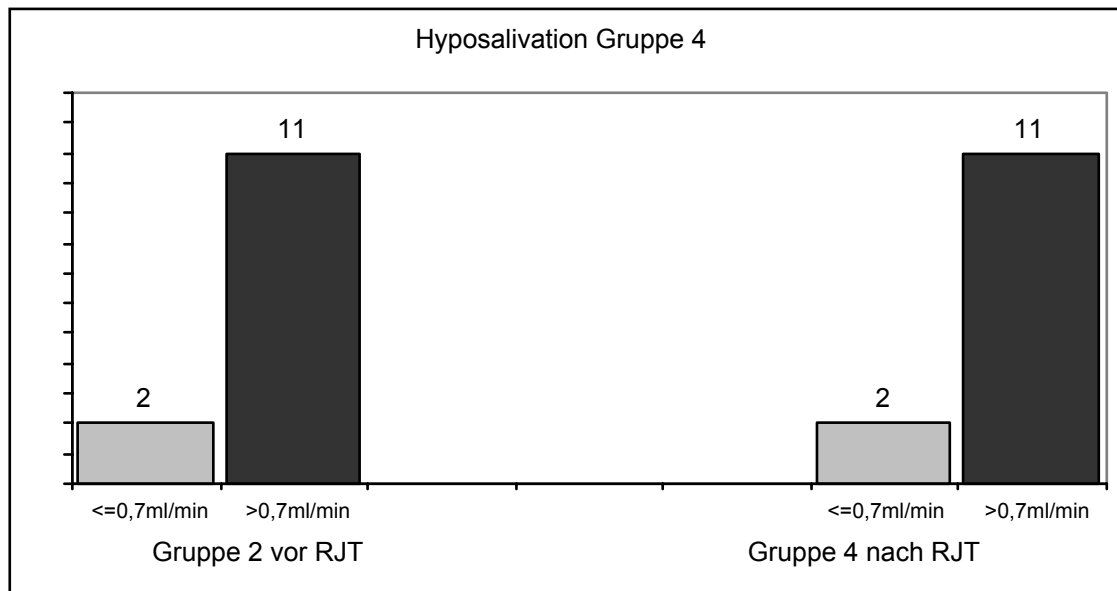


Abb. 3.14 Vorliegen einer Hyposalivation vor/zwei Jahre nach Niederdosis-RJT (n=26) n = Anzahl der Probandinnen. Hellgraue Säulen stellen die Anzahl derjenigen Probandinnen mit Hyposalivation dar.

Wie aus den Graphiken zu entnehmen ist, ergab sich beim Vergleich der Werte der Patientinnen vor Hochdosis-RJT mit Werten der Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT ein signifikanter Unterschied (Fisher's exakter Test, $p \leq 0,05$). So hatten vor der Behandlung nur zwei Patienten eine Speichelflussrate $\leq 0,7 \text{ ml/min}$, nach der RJT dagegen sieben Patientinnen. Bei allen anderen Gruppen konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

3.5 Zytokinkonzentrationen im Speichel

3.5.1 Interleukin-1beta (Il-1 β)

Il-1 β konnte in allen Speichelproben nachgewiesen werden. Die Werte aller untersuchten Gruppen sind in Abb. 3.15 graphisch und in Tabelle 3.8 dargestellt.

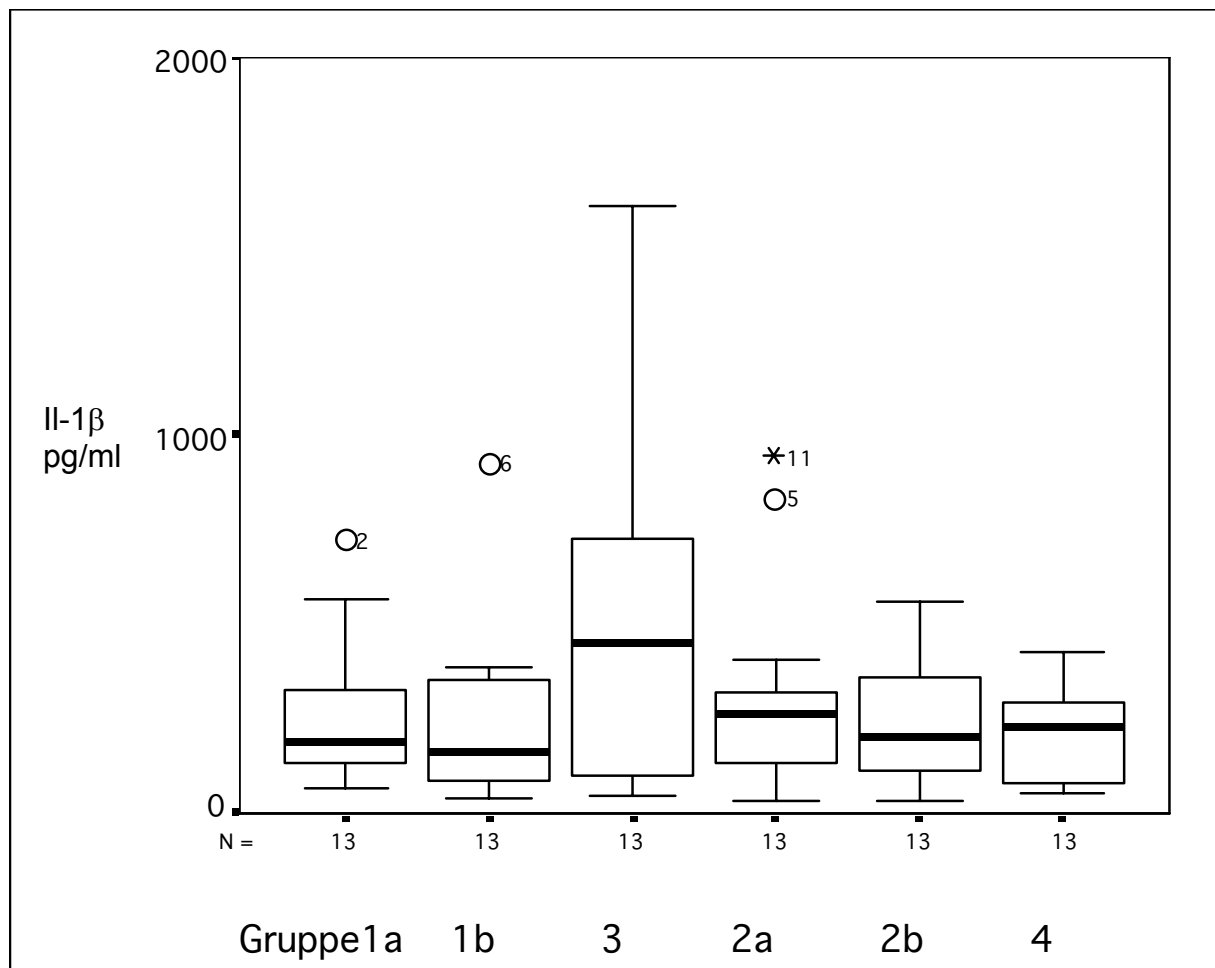


Abb. 3.15 Darstellung der Il-1 β -Konzentrationen im Speichel als Box-and-Whiskers-Plots (HD=Hochdosis; ND=Niederdosis) (n=13/Gruppe). Der dicke Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3. 8 II-1 β -Konzentrationen im Speichel (pg/ml)

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	259,314 196,960	189,509	67,483 727,758
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	237,785 239,704	162,391	41,042 930,425
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	494,034 465,588	452,489	46,207 1604,103
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	318,131 279,172	264,443	47,992 838,177
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	244,771 177,833	203,294	34,103 561,455
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	207,683 121,811	230,067	53,819 423,662

Wie aus der Abb. 3.15 und Tab. 3.8 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Werte der Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT rein deskriptiv deutlich von den bei den anderen Patientengruppen gemessenen Werten. Auffällig war eine grosse Streuung der II-1 β -Konzentrationen von 46,207 pg/ml bis 1604,103 pg/ml bei diesen Patientinnen. Der Median war im Vergleich zu den Werten vor RJT um annähernd das Doppelte erhöht. Dennoch konnte mit dem Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ausserdem war festzustellen, dass die Werte drei Monate nach der Therapie, sowohl Hoch- als auch Niederdosis-RJT, erst abfielen, und die Werte zwei Jahre nach RJT wieder anstiegen.

3.5.2 Interleukin-8 (Il-8)

Bei allen Probandinnen konnte Il-8 im Speichel gemessen werden. Die Werte sind in Abb. 3.16 graphisch und Tab. 3.9 dargestellt.

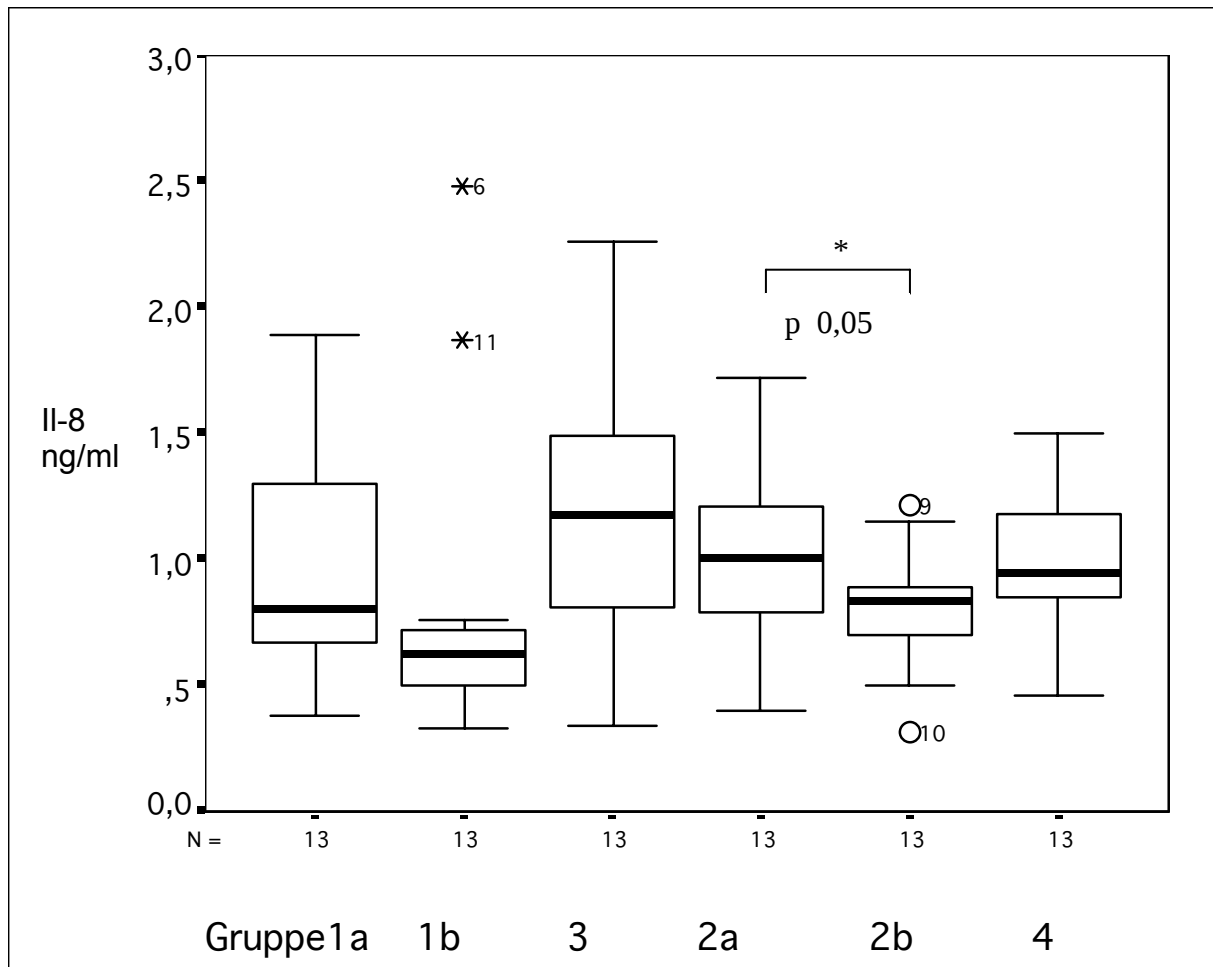


Abb. 3.16 Darstellung der Il-8-Konzentrationen im Speichel als Box-and Whiskers-Plots (HD=Hochdosis; ND=Niederdosis) (n=13/Gruppe) Der dicke Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.9 II-8-Konzentrationen im Speichel (ng/ml)

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	0,979 0,488	0,808	0,383 1,754
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	0,815 0,631	0,621	0,329 2,487
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	1,210 0,585	1,176	0,34 2,259
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	1,051 0,409	1,002	0,403 1,718
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	0,811 0,248	0,838	0,323 1,223
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	0,988 0,302	0,942	0,457 1,495

Bei der statistischen Analyse der II-8-Konzentrationen mit dem Wilcoxon-Test konnte ein statistisch signifikant höherer Wert vor als drei Monate nach Niederdosis-RJT festgestellt werden ($p=0,005$, $n=26$, 2-seitig). In allen anderen Gruppen wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Graphik und Tabelle zeigen jedoch, dass sich die Werte des II-8, gemessen in Speichelproben von Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT rein deskriptiv von den in anderen Gruppen gemessenen Konzentrationen unterschieden. In dieser Gruppe waren Mittelwert sowie Median erhöht, ausserdem waren die Werte breiter gestreut. Weiter fällt auf, dass die Mittelwerte und Mediane der Patientinnen drei Monate nach der RJT, sowohl nach Hochdosis- als auch nach Niederdosis-RJT, erniedrigt waren. Sie stiegen zwei Jahre nach der Behandlung wieder an.

3.5.3 Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor α -II (sTNF-RII)

Bis auf eine Speichelprobe konnten in allen Speichelproben Konzentrationen von sTNF-RII nachgewiesen werden. Die Werte sind in Abb. 3.17 graphisch und in Tab. 3.10 dargestellt.

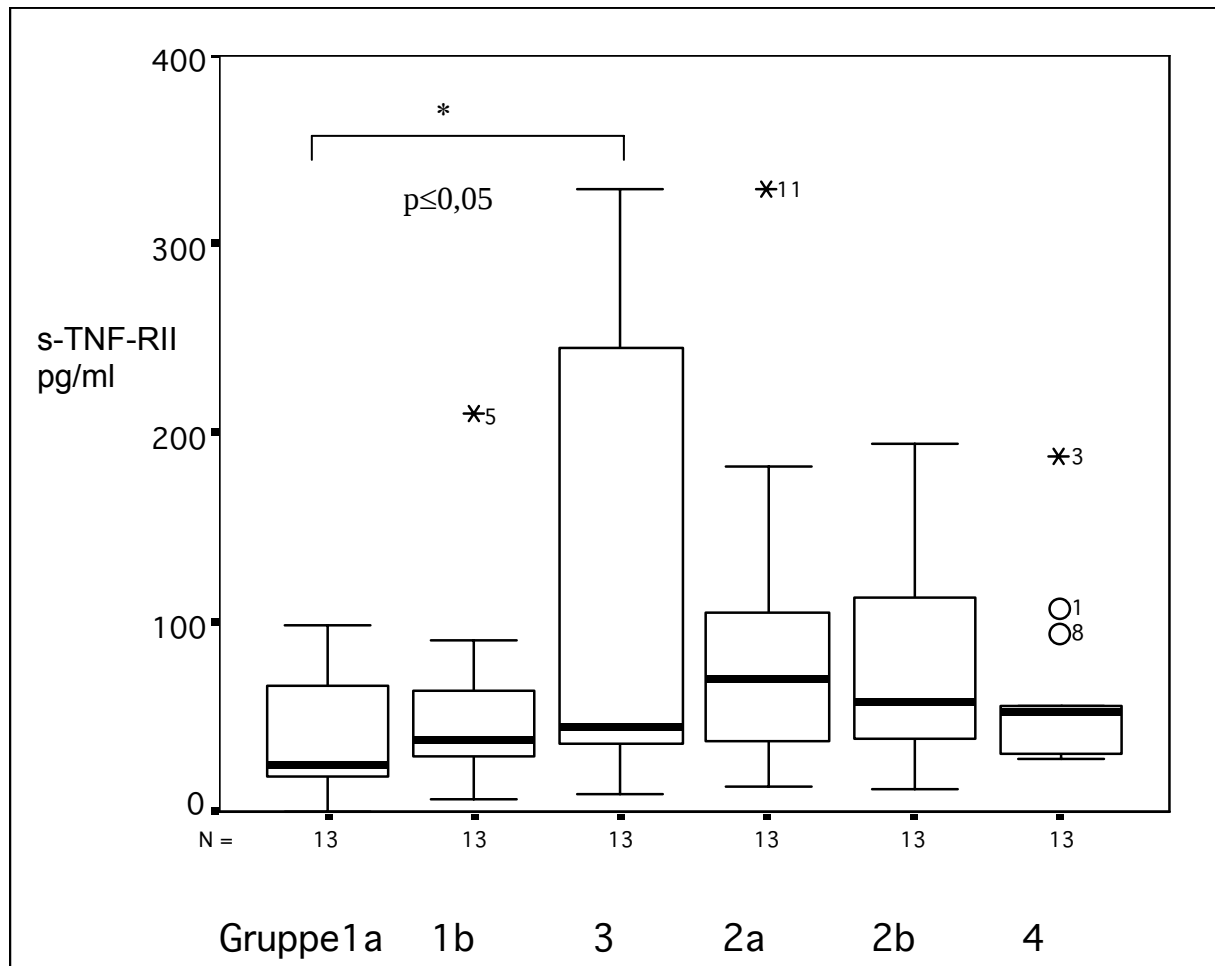


Abb. 3. 17 Darstellung der sTNF-RII-Konzentrationen im Speichel als Box-and-Whiskers-Plots (HD=Hochdosis; ND=Niederdosis) (n=13/n=12 bei HD vor RJT)

Der dicke Querbalken markiert den Median, die untere Begrenzung der Box das 25. und die obere Begrenzung das 75. Perzentil. Die Whiskers markieren 0. und 100. Perzentil.

Tab. 3.10 sTNF-RII-Konzentrationen im Speichel (pg/ml)

Gruppe	n	M SD	Median	Min Max
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	40,694 31,579	24,961	0,000 90,789
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	54,244 54,029	38,526	7,191 210,839
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	138,766 124,154	44,043	8,978 299,426
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	90,62 86,985	69,775	13,355 330,543
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	78,730 59,022	57,909	11,85 194,514
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	63,042 45,248	52,387	27,69 189,031

Mittels Wilcoxon-Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,016$, $n=26$, 2-seitig) der sTNF α -RII-Konzentrationen vor und zwei Jahre nach Hochdosis-RJT nachgewiesen werden. zwei Jahre nach Hochdosis-RJT waren die sTNF-RII-Konzentrationen im Vergleich zu den Werten der Patientinnen vor Hochdosis-RJT erhöht. Wie Abb. 3.16 und Tab. 3.10 zeigen, lag im Unterschied zu den anderen Patientengruppen bei den Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT die größte interindividuelle Variabilität der Werte vor, der Interquartilsbereich (Q1;Q3) betrug 232,746 pg/ml. Bei Vergleich der anderen Gruppen untereinander konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten vor und nach der Radiojodbehandlung festgestellt werden

3.6 Zusammenhänge zwischen Zytokinen und verschiedenen Variablen

Die Analyse der Zusammenhänge der Zytokin-Konzentrationen mit den Variablen der Mundhygiene-Indizes, des Extent-and-Severity-Index und der Speichelflussrate wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Hierbei steht ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,8-1$ für eine starke Korrelation, $r = 0,5-0,79$ für eine mittlere, $r = 0,2-0,49$ für eine mäßige Korrelation. Bei Werten von $r < 0,2$ ist keine Korrelation vorhanden. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.11 aufgelistet.

Tab.3.11 Korrelation zwischen II-1 β , II-8, sTNF-RII, PBI, QH, ESI und Speichelflussrate

Gruppe	n	Variable	II-1 β	II-8	sTNF-RII
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	PBI	0,385	0,286	0,284
		QH	0,577(p=0,039)	0,253	0,152
		ESI	0,121	-0,033	0,579(p=0,049)
		Speichelfluss	-0,440	-0,357	-0,215
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	PBI	0,341	0,088	0,440
		QH	0,412	0,286	0,242
		ESI	0,181	0,148	0,451
		Speichelfluss	-0,423	-0,231	-0,308
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	PBI	0,846(p=0,000)	0,615(p=0,025)	0,698(p=0,008)
		QH	0,308	0,347	0,234
		ESI	0,407	0,192	0,511
		Speichelfluss	-0,505	-0,775(p=0,002)	0,610(p=0,027)
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	PBI	0,308	0,019	0,044
		QH	-0,217	-0,204	-0,289
		ESI	0,503	0,757(p=0,003)	0,553(p=0,050)
		Speichelfluss	-0,121	-0,500	-0,418
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	PBI	0,441	0,350	0,377
		QH	0,220	-0,192	0,000
		ESI	0,637(p=0,019)	0,165	0,593(p=0,033)
		Speichelfluss	-0,396	-0,297	0,610(p=0,027)
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	PBI	-0,343	0,044	0,183
		QH	-0,487	-0,030	-0,391
		ESI	0,049	0,176	-0,036
		Speichelfluss	0,016	-0,747(p=0,003)	0,743(p=0,004)

Die Tabelle zeigt, dass in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche signifikante Korrelationen zwischen den Parametern errechnet werden konnten.

In der Gruppe der Patientinnen vor Hochdosis-RJT bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten des QH-Index und II-1 β (p=0,039), sowie zwischen ESI und sTNF-R (p=0,049). Alle anderen Parameter dieser Gruppe zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.

In der Gruppe der Patientinnen vor Hochdosis-RJT bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten des QH-Index und IL-1 β ($p=0,039$), sowie zwischen ESI und sTNF-R ($p=0,049$). Alle anderen Parameter dieser Gruppe zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.

In der Gruppe der Patientinnen drei Monate nach Hochdosis-RJT konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Mundhygiene-Indizes, Extent-and-Severity-Index und Speichelflussrate und den Zytokinen festgestellt werden.

Mittels der Rangkorrelation nach Spearman wurden bei den Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT unterschiedlich signifikante Korrelationen zwischen dem Papillenblutungs-Index (PBI) und IL-1 β , IL-8 sowie sTNF-RII errechnet. Es wurden ausserdem signifikante, gegensinnige Korrelationen zwischen der Speichelflussrate und IL-8 sowie sTNF-RII festgestellt. Zusammenhänge zwischen dem ESI und den Zytokinen waren nicht statistisch signifikant.

Bei den Probandinnen vor Niederdosis-RJT wurden signifikante Zusammenhänge zwischen dem ESI und IL-8 sowie zwischen ESI und sTNF-RII gefunden ($p=0,050$).

Drei Monate nach Niederdosis-RJT zeigten sowohl ESI und IL-1 β als auch ESI und sTNF-RII signifikante Korrelationen. Ausserdem gab es eine signifikante negative Korrelation zwischen der Speichelflussrate und sTNF-RII.

In der Gruppe der Patientinnen, die eine Niederdosis-RJT erhielten, konnten mittels Rangkorrelation nach Spearman keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Indizes der Mundhygiene bzw. Extent-and-Severity-Index und den Zytokinen festgestellt werden. Es zeigte sich aber eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Speichelflussrate und sTNF-RII.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch einzelne extreme Wertepaare („Ausreisser“) auszuschliessen, wurden die nach Rangkorrelation nach Spearman statistisch signifikanten Korrelationen graphisch als Punktwolken dargestellt und überprüft.

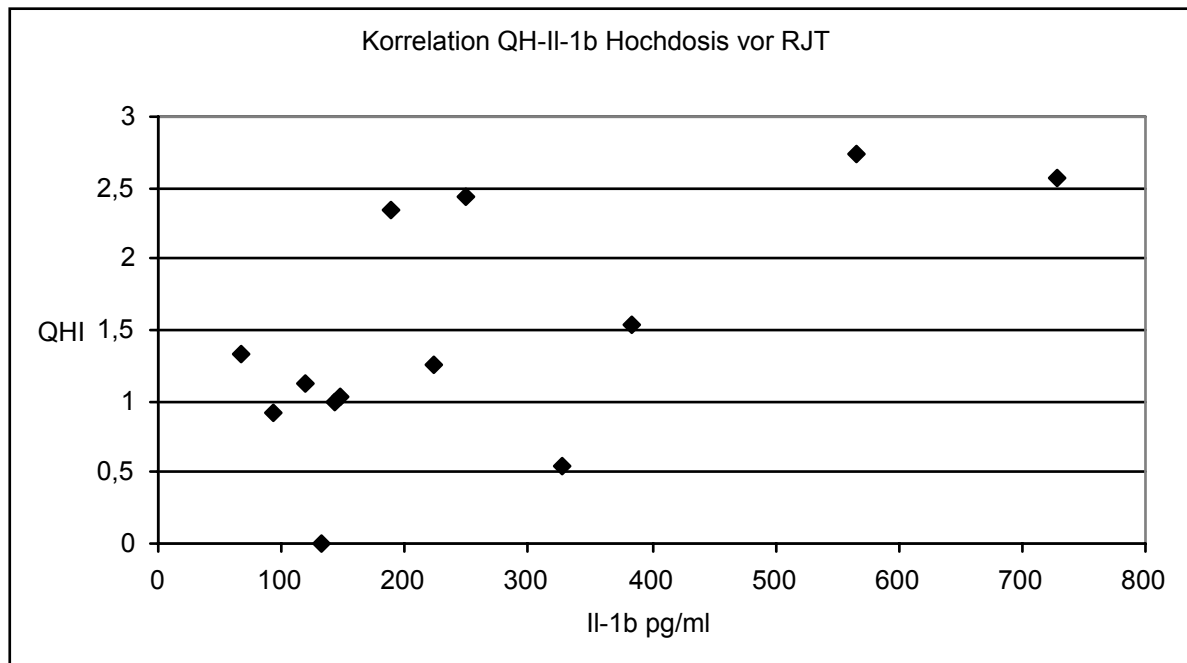


Abb. 3. 18 Korrelation QH-II-1 β bei Patientinnen vor Hochdosis-RJT (n=13, $r=0,577$, $p=0,039$, Spearman, 2-seitig)

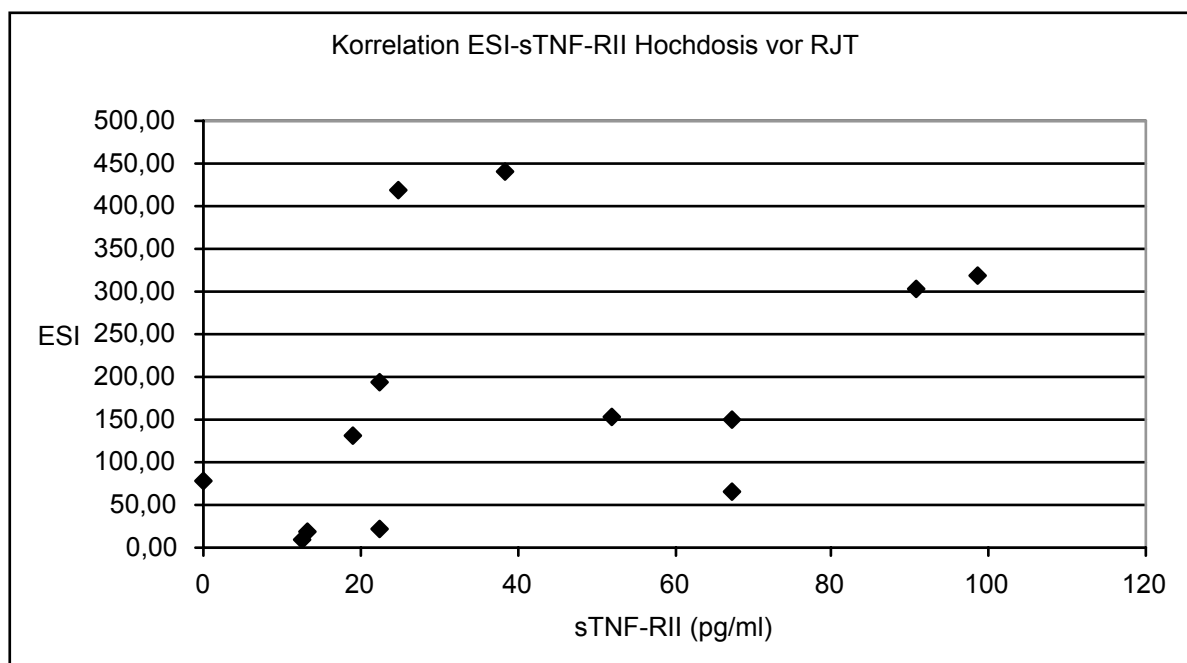


Abb. 3.19 Korrelation ESI-sTNF-RII bei Patientinnen vor Hochdosis-RJT (n=13, $r = 0,579$, $p=0,049$, Spearman, 2-seitig)

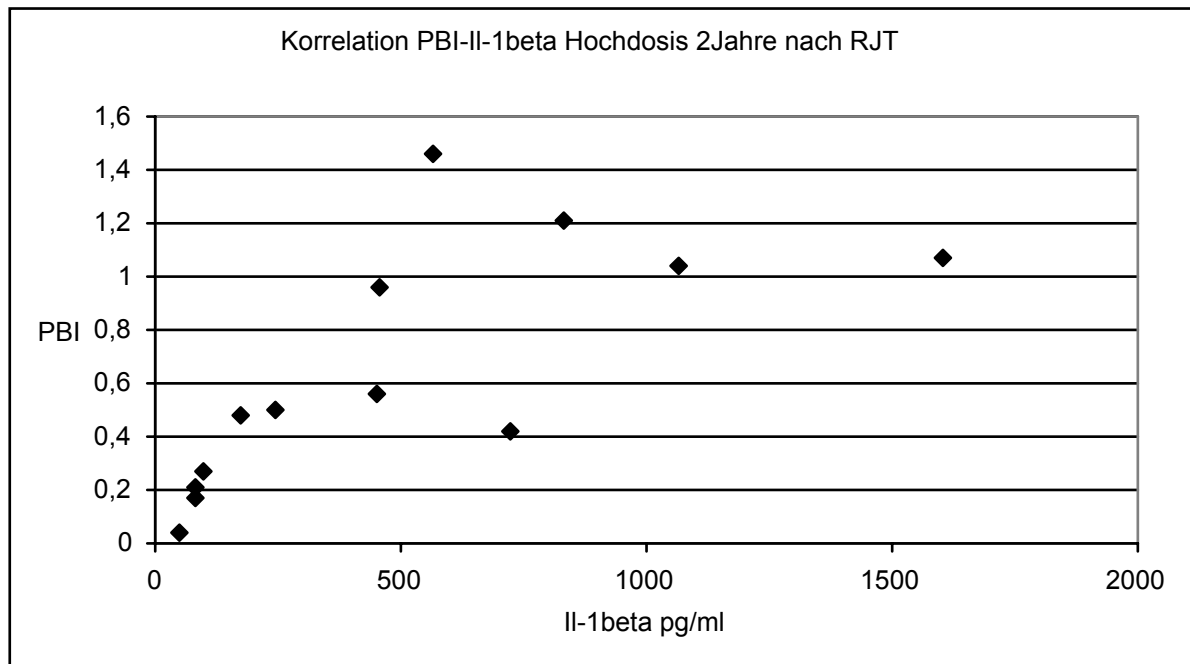


Abb. 3.20 Korrelation PBI mit Il-1 β bei Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT(n=13, r=0,846, p=0,000, Spearman, 2-seitig)

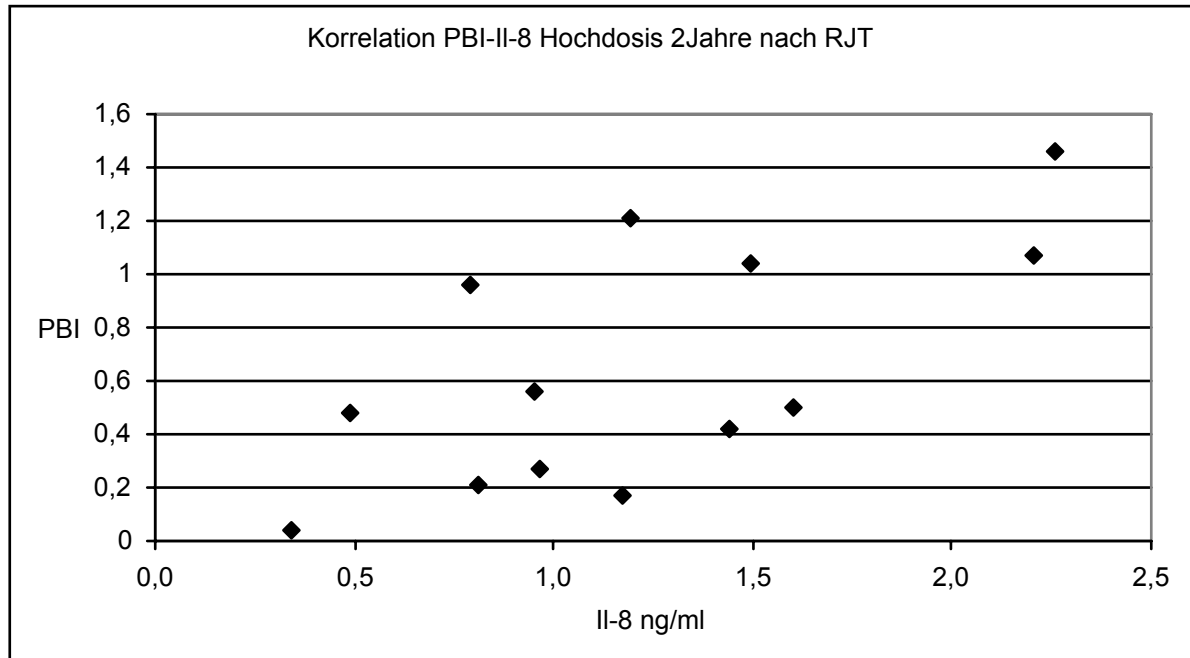


Abb. 3.21 Korrelation PBI mit Il-8 bei Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT(n=13, r=0,615, p=0,025, Spearman, 2-seitig)

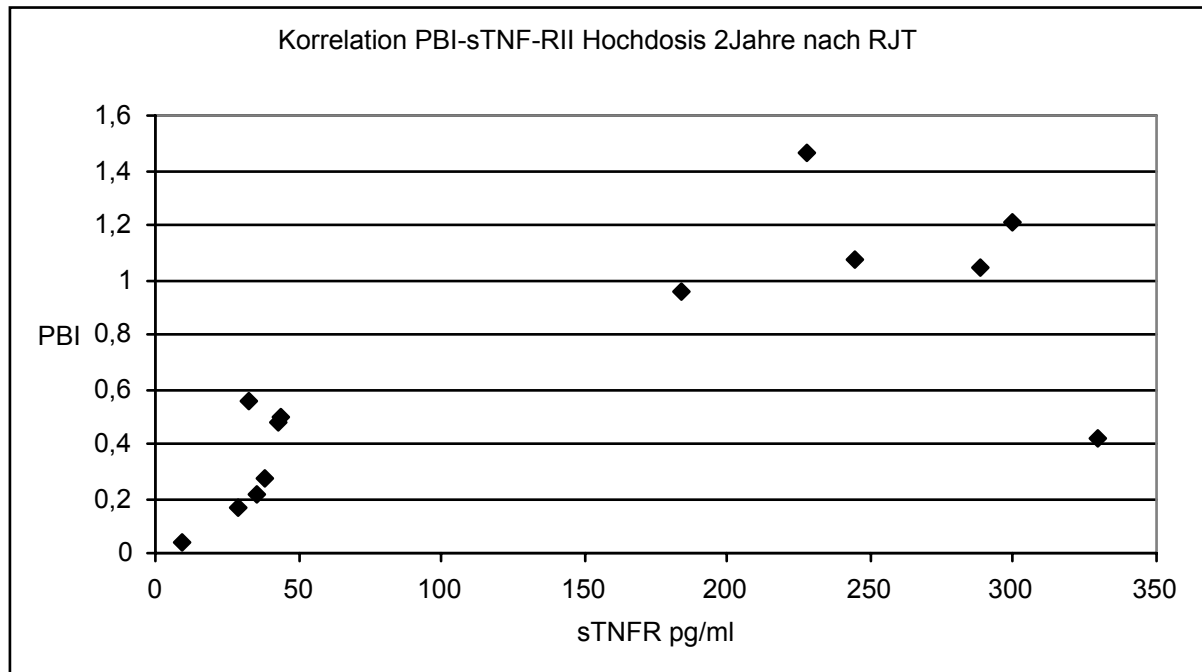


Abb. 3.22 Korrelation PBI-sTNFRII bei Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT (n=13, $r=0,698$, $p=0,008$, Spearman, 2-seitig)

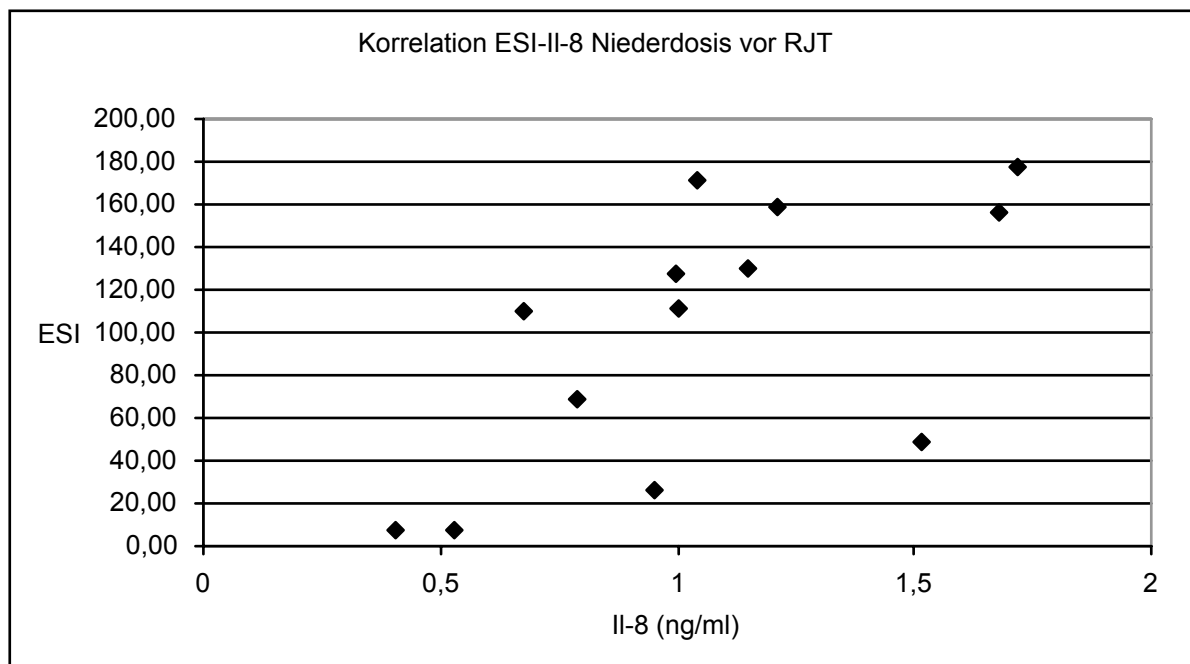


Abb. 3.23 Korrelation ESI-II-8 Patientinnen vor Niederdosis-RJT (n=13, $r=0,757$, $p=0,003$, Spearman, 2-seitig)

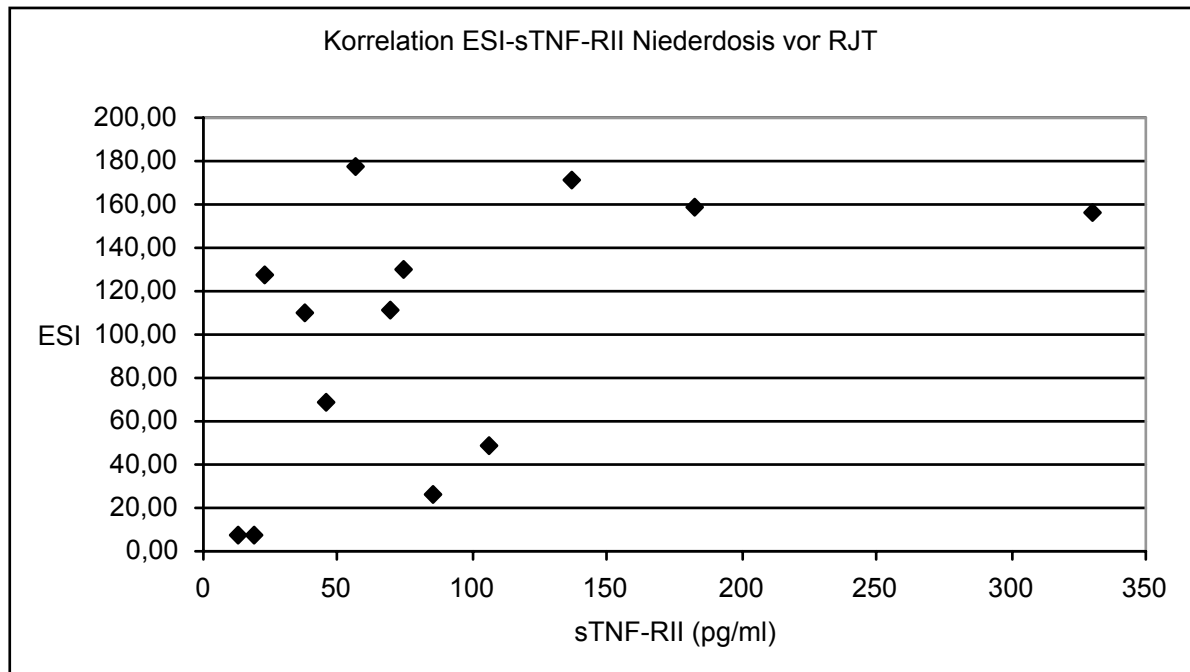


Abb. 3.24 Korrelation ESI-sTNF-RII Patientinnen vor Niederdosis-RJT (n=13, $r=0,553$, $p=0,050$, Spearman, 2-seitig)

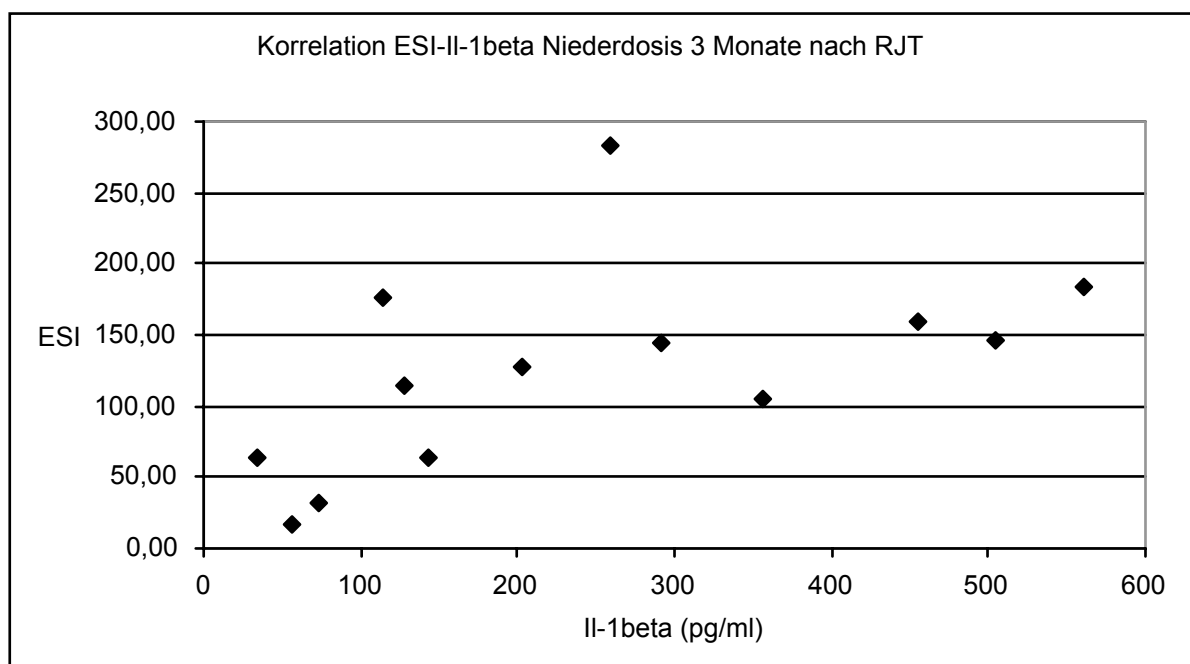


Abb. 3.25 Korrelation ESI-II-1 β Patientinnen 3 Monate nach Niederdosis-RJT (n=13, $r=0,637$, $p=0,019$, Spearman, 2-seitig)

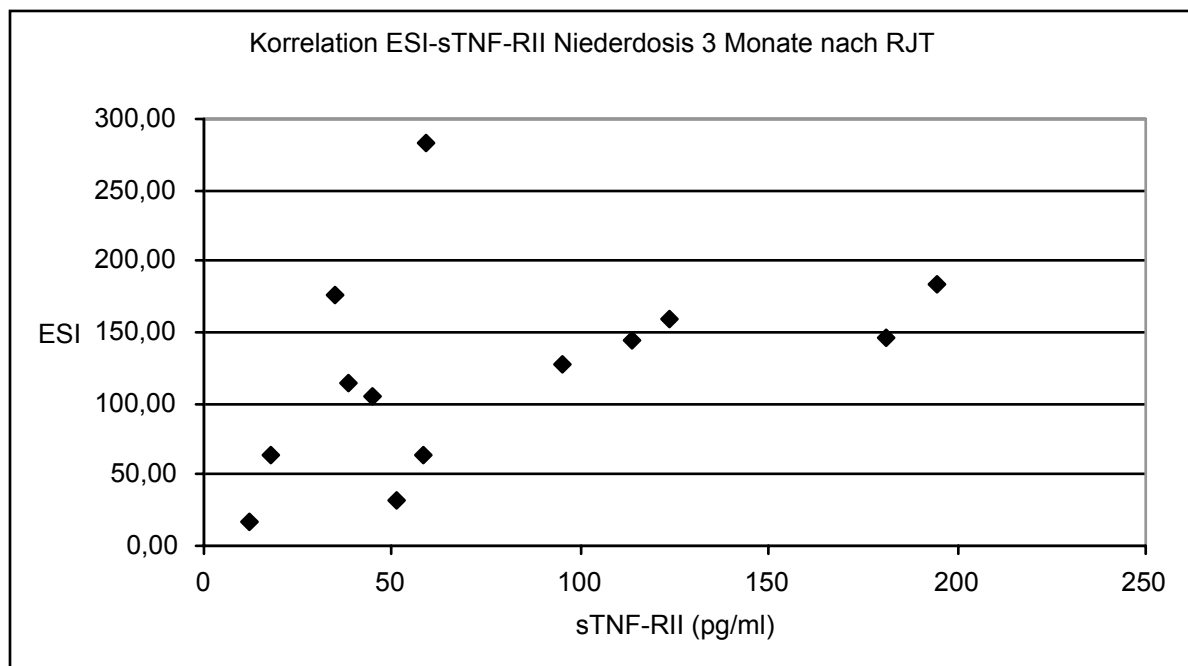


Abb. 3.26 Korrelation ESI-sTNF-RII Patientinnen 3 Monate nach Niederdosis-RJT (n=13, $r=0,593$, $p=0,033$, Spearman, 2-seitig)

Aus den Abbildungen wird deutlich erkennbar, dass die errechneten Korrelationen mit Vorsicht interpretiert werden müssen. So ist anhand der Punktwolken ein linearer Zusammenhang nur zwischen PBI und Il-8 der Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT (Abb. 3.21), ESI und Il-8 in der Gruppe der Patientinnen vor Niederdosis-RJT (Abb. 3.23) und ESI und Il-1 β bei den Probandinnen drei Monate nach Niederdosis-RJT (Abb. 3.25) zu erkennen. Alle anderen Korrelationen erscheinen nicht linear und damit wenig aussagekräftig.

Die Konzentrationen der Zytokine waren in allen Fällen mit der Speichelflussrate negativ korreliert. Auch diese Korrelationen wurden mittels Punktwolken graphisch dargestellt und überprüft.

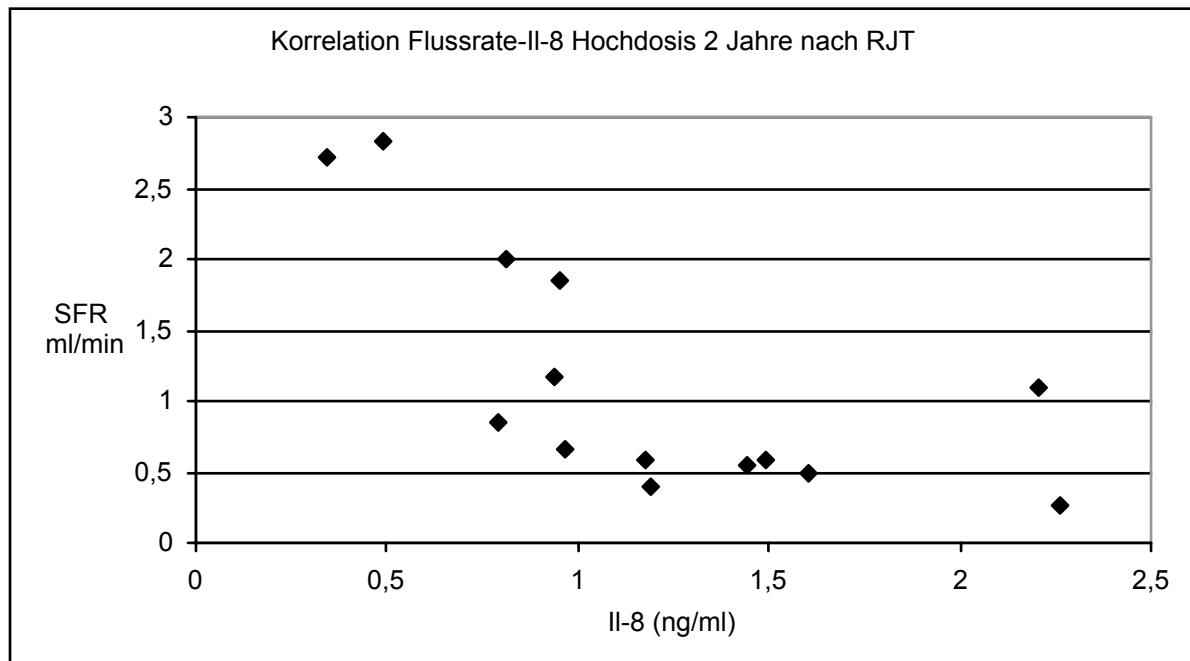


Abb. 3.27 Korrelation Flussrate-II-8 Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT (n=13, $r = -0,775$, $p=0,002$, Spearman, 2-seitig)

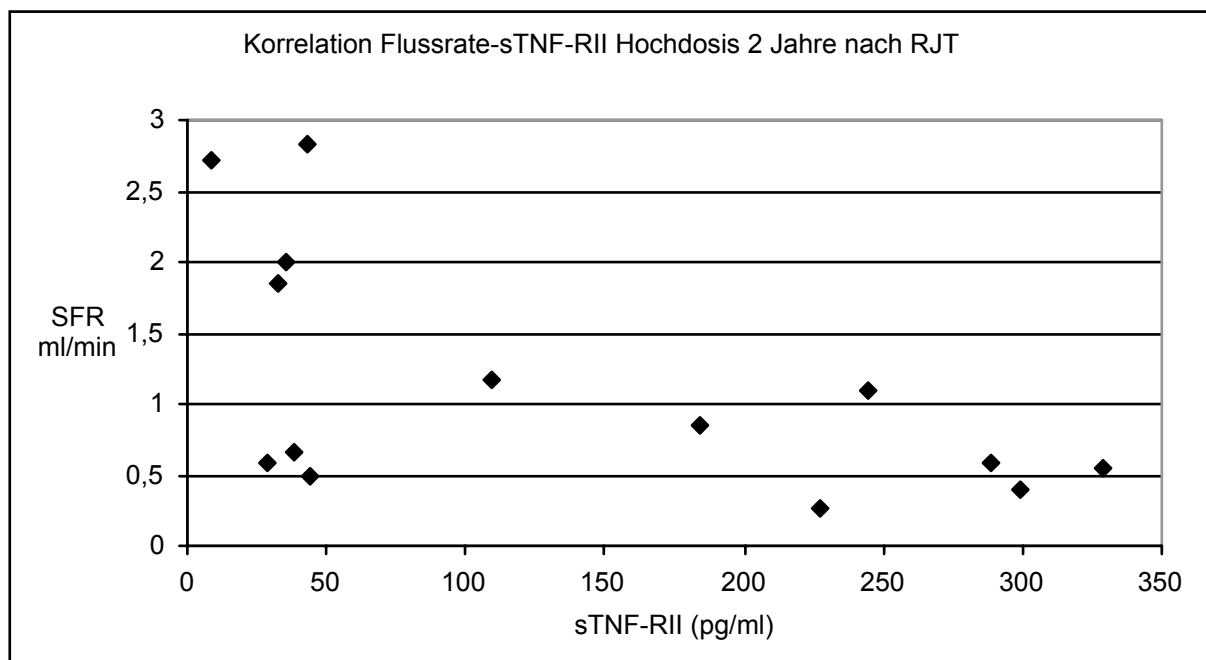


Abb. 3.28 Korrelation Flussrate-sTNF-RII Patientinnen 2 Jahre nach Hochdosis-RJT (n=13, $r = -0,610$, $p=0,027$, Spearman, 2-seitig)

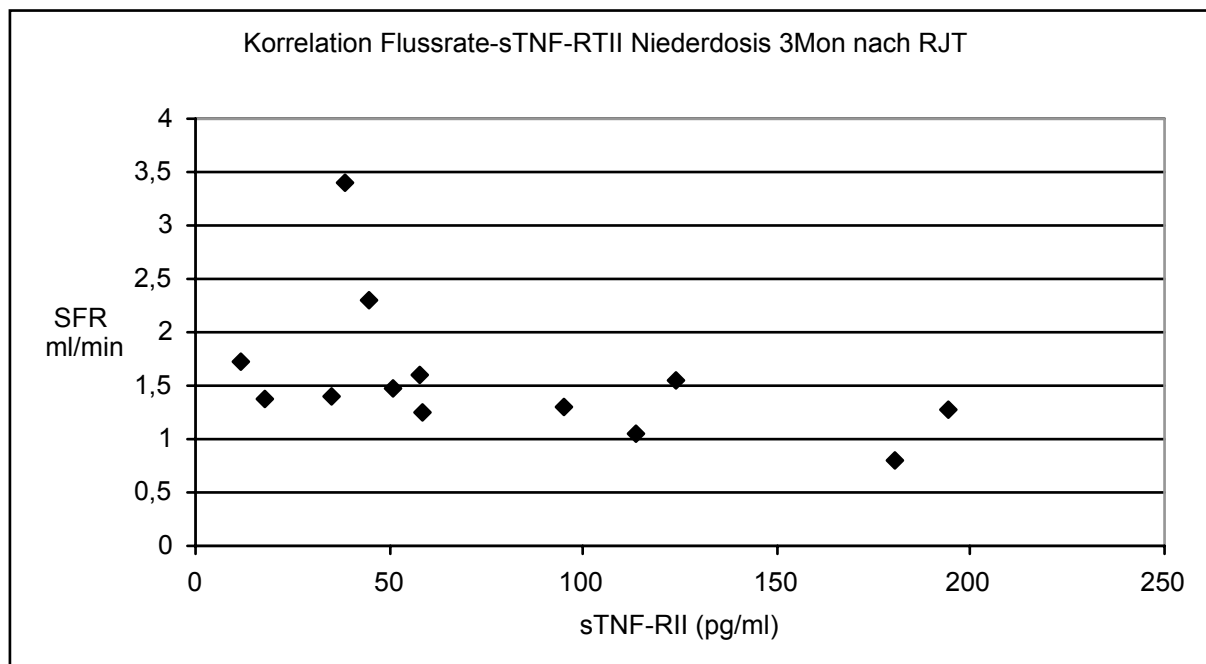


Abb. 3.29 Korrelation Flussrate-sTNF-RII Patientinnen 3 Monate nach Niederdosis-RJT (n=13, $r=-0,610$, $p=0,027$, Spearman, 2-seitig)

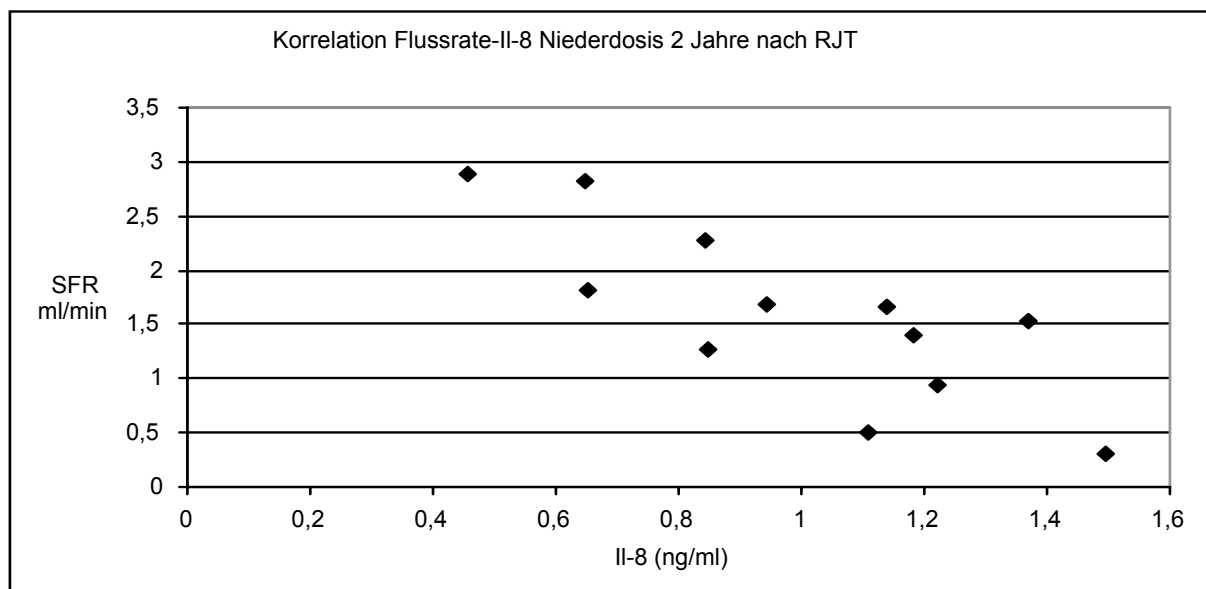


Abb. 3.30 Korrelation Flussrate-II-8 Patientinnen 2 Jahre nach Niederdosis-RJT (n=13, $r=-0,747$, $p=0,003$, Spearman, 2-seitig)

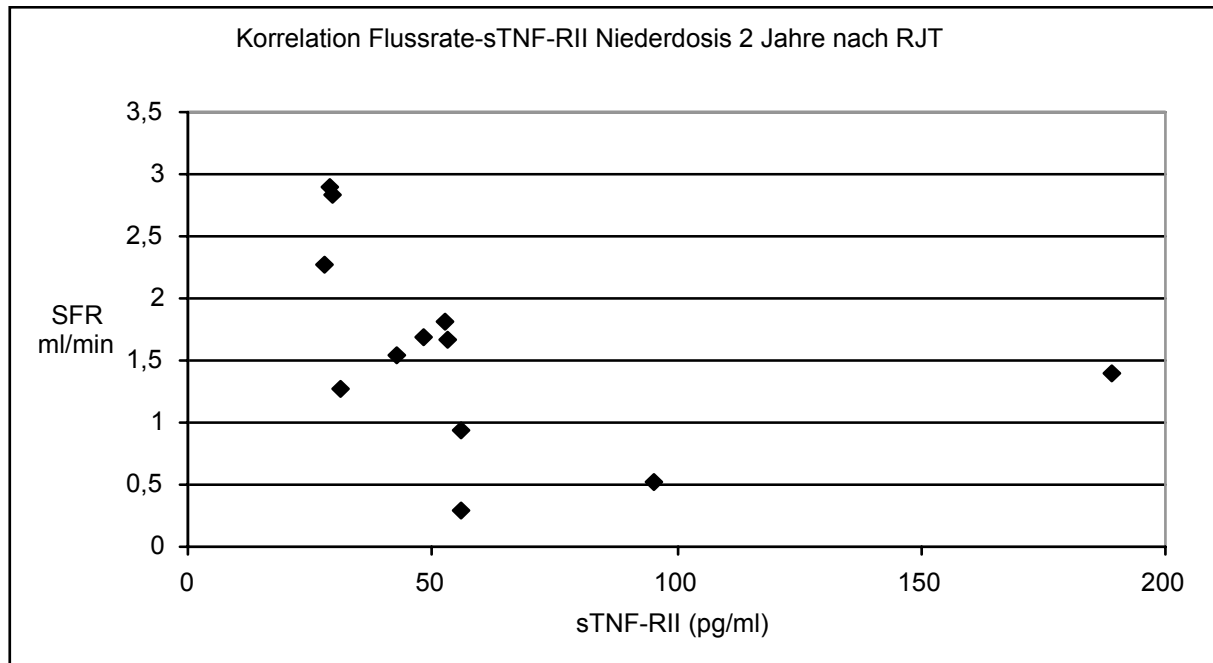


Abb. 3.31 Korrelation Flussrate-sTNF-RII Patientinnen 2 Jahre nach Niederdosis-RJT (n=13, $r=-0,743$, $p=0,004$, Spearman, 2-seitig)

Wie oben beschrieben müssen Ergebnisse von Korrelationsanalysen bei kleinen Fallzahlen kritisch betrachtet werden. Trotzdem lässt sich zumindest erkennen, dass allen Zusammenhängen zwischen Speichelfluss und Zytokinen eine gegensinnige Korrelation gemein ist. Ein linearer negativer Zusammenhang ist in der Gruppe der Patientinnen 2 Jahre nach Niederdosis-RJT und IL-8 zu sehen (Abb. 3.29).

3.7 Korrelationen zwischen den Zytokinen

Die Korrelationen der Zytokine untereinander wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Die Korrelationen wurden innerhalb der sechs Patientengruppen (n=13) untersucht.

Tab. 3.12 Korrelationen der Zytokine untereinander

Gruppe	n	Variable	Il-1 β	Il-8
1a (vor Hochdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	0,346	1
		sTNFR	0,311	0,055
1b (3 Monate nach Hochdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	0,780 (p=0,002)	1
		sTNFR	0,445	0,495
3 (2 Jahre nach Hochdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	0,676 (p=0,011)	1
		sTNFR	0,879 (p=0,000)	0,615 (p=0,025)
2a (vor Niederdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	0,604 (p=0,29)	1
		sTNFR	0,841 (p=0,000)	0,747 (p=0,003)
2b (3 Monate nach Niederdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	0,505	1
		sTNFR	0,879 (p=0,000)	0,714 (p=0,006)
4 (2 Jahre nach Niederdosis-RJT)	13	Il-1 β	1	
		Il-8	-0,302	1
		sTNFR	0,105	0,594 (p=0,032)

Bis auf die Gruppe der Patientinnen vor Hochdosis-RJT konnten in allen Gruppen mittels Rangkorrelation nach Spearman signifikante ($p \leq 0,05$) und zum Teil hochsignifikante ($p \leq 0,01$) Korrelationen der Zytokine untereinander festgestellt werden.

3.8 Zusammenhang der Speichelflussrate mit Einnahme von Antihypertonika

Insgesamt nahmen 11 von 52 Patientinnen Medikamente gegen Bluthochdruck ein. fünf Patientinnen gehörten zu der Gruppe, die eine Niederdosis-RJT bekommen sollten. Vier Patientinnen gehörten zu den Frauen, die zwei Jahre nach ihrer letzten Hochdosis-RJT untersucht wurden, und zwei Probandinnen gehörten zu der Gruppe, die zwei Jahre nach Niederdosis-RJT untersucht wurden. Bei drei von diesen elf Patientinnen, die Medikamente gegen Bluthochdruck einnahmen, wurde eine Hyposalivation festgestellt. Bei der statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer Hyposalivation und der Einnahme von Antihypertonika mit Hilfe Fisher's exaktem Test trat kein signifikanter Zusammenhang auf ($p=0,427$).

4. Diskussion

Mundtrockenheit ist eine häufige Begleiterscheinung der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod¹³¹ (Alexander et al., 1998). Verursacht wird sie durch Anreicherung des Isotops in den Speicheldrüsen, was durch eine Ähnlichkeit mit dem Substrat eines $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Kotransporters, bedingt durch seine elektrische Ladung und seinen ähnlichen atomaren Durchmesser, verursacht wird. Eine Beeinträchtigung der Speicheldrüsenfunktion tritt vor allem bei einer höheren Dosierung des Isotops von über 6000 MBq auf (Bohuslavizki et al., 1997). Diese ist zur Ablation des nach Thyreoidektomie noch vorhandenen Schilddrüsenrestgewebes bei bösartigen, differenzierten Tumoren der Schilddrüse bzw. zur Eliminierung deren jodspeichernder Metastasen gebräuchlich. In diesem Fall werden häufig mehrere Radiojodbehandlungen durchgeführt, so dass sich die einzelnen Dosen zu einer Kumulativdosis addieren.

Die Isotopenbehandlung mit Jod¹³¹ ist ausserdem eine etablierte Methode zur Behandlung von Hyperthyreose bei Autonomie und Autoimmunopathie (M. Basedow). Hierzu werden jedoch weit geringere Dosierungen des Radiojods von 300-2000 MBq verwendet, und die Behandlung ist meist einmalig.

Die Folgen einer Therapie mit Jod¹³¹ sind vielfältig und reichen von vorübergehenden Einschränkungen des Geruchs- und Geschmackssinns über Haarausfall bis zum kompletten Ausbleiben der Speichelproduktion. Alexander et al. (1998) konnten eine Verminderung der Speichelproduktion ein Jahr nach Radiojodtherapie (3.7-7.4 GBq) bei 42,9% von 203 Patienten nachweisen. Bohuslavizki et al. (1997) fanden ausserdem mittels quantitativer Sialoszintigraphie eine signifikante Parenchymschädigung von 14% bei Patienten, die mit relativ geringen Dosen Jod¹³¹ (0,4-0,6 GBq) behandelt worden waren. Diese verursachte bei den Patienten jedoch

keine klinischen Symptome. Es konnte ausserdem ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Jod¹³¹-Aktivität und der Parenchymschädigung nachgewiesen werden.

Die Einschränkung der Speichelproduktion hat negative Auswirkungen auf die Homöostase der Mundhöhle. So ist das Vorkommen von Streptococcus mutans (S. mutans) und damit die Kariesanfälligkeit bei verminderter Speichelflussrate erhöht (Klinger, Krebs, 1987; Lüders et al., 2001), und der Mundhygiene-Index nach Quigley-Hein verschlechtert sich (Lüders et al., 2003).

Über die Funktion von Zytokinen im Speichel ist bisher wenig bekannt. Es konnten in den hierzu durchgeführten Studien jedoch die ausgewählten Zytokine Il-1 β , Il-8 und der sTNF-RII im Speichel von Schulkindern (Winkler, 2001; Juranek, 2002) und Erwachsenen (Peschel, 2003) in sehr viel höheren Konzentrationen als im Serum nachgewiesen werden. Positive Korrelationen zwischen Karies und Il-8 sowie der Zytokine untereinander wurden festgestellt (Winkler et al., 2001; Juranek, 2002).

Das Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob hohe oder niedrige Dosierungen des Jod¹³¹ unterschiedliche Effekte auf die Mundgesundheit haben, ob es eine Wiederherstellung nach Parenchym-Schädigung gibt, ob sich Zytokine in allen Speichelproben nachweisen lassen und ob die Radiojodtherapie eine Auswirkung auf die Konzentration der Zytokine im Speichel hat.

Dazu wurden 13 Patientinnen vor und drei Monate nach einer Radiojodbehandlung mit Dosierungen von 330-1773 MBq bzw. 3400-3700 MBq untersucht und die Werte miteinander verglichen. Ausserdem wurden Daten von jeweils 13 Patientinnen zwei Jahre nach der letzten Hoch- und Niederdosis-Radiojodtherapie erhoben. Diese wurden den o.g. Probandinnen nach Alter und Raucherstatus zugeordnet und ihre Werte ebenfalls verglichen.

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 52 Probandinnen lag bei $46,8 \pm 13,4$ Jahren. Elf Patientinnen nahmen Medikamente gegen Bluthochdruck ein. 26 Patientinnen litten an einer oder mehreren Allergien; zwölf Frauen rauchten.

Wie zu erwarten war, hatten diejenigen Frauen, die zwei Jahre nach ihrer letzten RJT untersucht worden waren, die im Mittel höchste Dosierung von 8221,46 MBq radioaktivem Jod¹³¹ erhalten. Diese Frauen waren zum Teil mehrfach mit Radiojod behandelt worden, wodurch sich die Einzeldosen zu einer Kumulativdosis addierten. Mit der zweithöchsten Dosis von durchschnittlich 3608,69 MBq wurden die Frauen behandelt, die an einem bösartigen Schilddrüsen-Tumor litten; ihre Werte wurden vor und drei Monate nach der Radiojodtherapie erhoben. Die Dosierungen der Frauen drei Monate nach Niederdosis RJT und zwei Jahre nach Niederdosis-RJT waren ähnlich. Sie lagen bei 900,33 bzw. 809,38 MBq. Dies liegt darin begründet, dass bei der Behandlung einer gutartigen Veränderung in der Regel eine einmalige Gabe Jod¹³¹ ausreicht.

Auswirkungen auf die Mund- und Zahngesundheit wurden mit Hilfe verschiedener Indizes festgestellt. Mit dem Quigley-Hein-Index wurden Plaqueablagerungen auf den Zähnen erfasst. Hier konnten mittels des Wilcoxon-Tests signifikant schlechtere Werte bei den Patientinnen drei Monate nach Hochdosis-RJT verglichen mit den Werten vor der Therapie erzielt werden. Dies entspricht Ergebnissen einer vorangegangenen Studie (Lüders et al., 2003), bei der im Vergleich zu gesunden Kontrollen Patienten nach Radiojodtherapie erhöhte Plaque-Indizes aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Speichelflussrate jedoch nur rein deskriptiv und nicht signifikant verringert, was mit der niedrigen Fallzahl begründet werden kann.

Bei der Auswertung des Papillen-Blutungs-Index konnten keine signifikant unterschiedlichen Werte vor und nach RJT festgestellt werden, obwohl sich auch bei

diesem Index die Werte der Patientinnen nach RJT rein deskriptiv zu höheren Werten hin verschoben.

Der Extent and Severity-Index (ESI) ist gebräuchlich zur Erfassung der Zustandes des Parodontiums. Extent beschreibt den prozentualen Anteil aller Zahnflächen mit einer Sulkussondierungstiefe ≥ 3 mm, während Severity den Mittelwert aller Zahnflächen ≥ 3 mm darstellt. Es können beide Werte gemeinsam oder separat betrachtet werden (Carlos et al., 1986). Wegen des einfacheren Verständnisses wurden in der vorliegenden Studie beide Werte zu einem Produkt (Extent x Severity) zusammengefasst und als ein Wert betrachtet.

Einen signifikant erhöhten ESI zeigte die Gruppe der Probandinnen drei Monate nach Niederdosis-RJT beim Vergleich mit dem Ausgangswert vor RJT. Alle anderen Vergleiche zeigten keine signifikanten Veränderungen. Auffällig ist jedoch eine breitere Streuung der Werte der Patientinnen, die mit hohen Dosierungen >3000 MBq Jod¹³¹ behandelt worden waren im Vergleich zu den Patientinnen, die eine niedrig dosierte Radiojodbehandlung mit <2000 MBq erhielten.

Insgesamt müssen diese Ergebnisse jedoch kritisch betrachtet werden. Es ist zu beachten, dass zum einen die Messungen von Sulkussondierungstiefen im Hinblick auf die untersuchenden Personen grossen inter- aber auch intraindividuellen Schwankungen unterworfen sind, zum anderen die Anzahl der untersuchten Patientinnen (13/Gruppe) in Bezug auf die gegebenen Unsicherheiten bei den Messungen sehr klein ist.

Die stimulierten Speichelflussraten wurden bestimmt; es konnte festgestellt werden, dass die Patientinnen, die zwei Jahre nach ihrer letzten hochdosierten RJT untersucht wurden (die Patientinnen mit der höchsten Strahlendosis), die im Mittel geringsten Speichelflussraten besaßen. Der Median dieser Gruppe lag mit 0,753

ml/min nur knapp über der Grenze zur Hyposalivation (stimulierte Speichelflussrate $\leq 0,7$ ml). Die Mediane der anderen Patienten-Gruppen lagen dagegen bei mind. 1 ml/min. In der Gruppe der Patientinnen mit der höchsten Strahlendosis fand sich auch der niedrigste gemessene Wert, nämlich 0,262 ml/min. Die Speichelflussraten wurden im Hinblick auf das Vorliegen einer Hyposalivation untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sich in der Gruppe der Patientinnen mit der höchsten Strahlenbelastung die grösste Anzahl der Frauen mit Hyposalivation befand (sieben von 13). Dieses Ergebnis ist trotz der kleinen Fallzahl statistisch signifikant ($p = 0,048$, Fisher's exakter Test, $n = 26$) und bestätigt frühere Untersuchungen, nach denen eine klinisch messbare Funktionsbeeinträchtigung der Speicheldrüsen erst ab einer Radiojod-Dosis ≥ 5000 MBq auftritt, bzw. die Schädigung des Parenchyms mit der applizierten Dosis positiv korreliert (Lüders et al., 2003; Solans et al., 2001; Bohuslavizki et al., 1997).

Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente in der vorliegenden Studie konnte ausgeschlossen werden (Fisher's exakter Test, $p = 0,427$).

Die Speichelproben der Probandinnen wurden auf das Vorkommen der Zytokine Interleukin-1beta (Il-1 β), Interleukin-8 (Il-8) und den löslichen Tumor-Nekrose-Faktor-RezeptorII (sTNF-RII) hin untersucht. Il-1 β und Il-8 konnten in allen Speichelproben nachgewiesen werden. sTNF-RII war in nur einer einzelnen Probe nicht messbar.

Il-1 β stellt einen wichtigen Parameter in der Parodontalforschung dar. Es wird angenommen, dass Il-1 β eine wichtige Rolle bei der Destruktion parodontaler Gewebe spielt (Faizuddin et al., 2003; Graves et al., 2003; Deinzer et al., 1999). Bislang wurde Il-1 β dazu im Sulcusfluid nachgewiesen. Il-1 β im Speichel ist bis jetzt nur in einem Schulkinder-Kollektiv gemessen worden (Juranek, 2002). Dabei zeigte sich eine grosse interindividuelle Variabilität von 34,1-1604,1 pg/ml. Dies deutet

darauf hin, dass die jeweilige Konzentration von IL-1 β im Speichel von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängt, die im Einzelnen nicht berücksichtigt werden können. Die Mediane in den Gruppen variierten von 162,39 pg/ml in der Gruppe der Patientinnen drei Monate nach Hochdosis-RJT bis zu 452,49 pg/ml bei den Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT (Patientinnen mit der höchsten Strahlendosis). Trotzdem konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, was evtl. durch die niedrige Fallzahl bedingt ist. Die Konzentrationen von IL-1 β im Speichel in der vorliegenden Studie liegen höher als die Werte im Schulkinderkollektiv von 92,13 pg/ml (Juranek, 2002). Besteht tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und IL-1 β im Speichel, könnte dies damit begründet werden, dass Schulkinder in der Regel ein parodontal gesundes Gebiss aufweisen, während die Prävalenz von Parodontitis bei Erwachsenen älter als 35 Jahre nahezu 100% erreicht (Marshall-Day et al., 1955). Bei dieser Studie wurde im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung ausserdem unstimulierter Speichel verwendet. Werte eines gesunden Erwachsenen-Kollektivs liegen nicht vor.

IL-8 im Plasma wurde bisher als Marker für verschiedene Erkrankungen (Sepsis, Trauma, Herzinsuffizienz) verwendet. Dort erreichen die Konzentrationen allerdings weit geringere Werte als im Speichel und sind bei Konzentrationen > 500 pg/ml im Plasma mit einer hohen Letalität assoziiert (Volk et al., 1998). Erhöhte IL-8-Konzentrationen im Sputum können ausserdem als Marker für bakterielle Besiedelung und Schädigung des Lungenparenchyms eingesetzt werden (Karpati et al., 2000). Ergebnisse aus Studien lassen einen Zusammenhang zwischen IL-8 im Sulkusfluid und Parodontitis vermuten (Gamonal et al., 2001). Ein Anstieg der IL-8-Konzentration in mononukleären Blutzellen konnte nach Kultivierung mit dentopathogenen Keimen induziert werden (Jiang et al., 1996). Juranek (2002)

konnte ausserdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Karies und IL-8-Konzentrationen im Speichel nachweisen.

Die Konzentrationen von IL-8 in der vorliegenden Untersuchung zeigten wie auch IL-1 β eine grosse interindividuelle Streuung von 323 – 2487 pg/ml. Die Mediane von 808 pg/ml in der Gruppe vor Hochdosis-RJT bis 1176 pg/ml in der Gruppe der Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT entsprachen den Werten aus vorangegangenen Untersuchungen an Schulkindern (8-10 Jahre) von 909,4 pg/ml (Juranek, 2002) und 1171,53 pg/ml (Winkler, 2002). Bei der statistischen Analyse der Werte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde ein signifikantes Absinken der Werte drei Monate nach Niederdosis-RJT im Vergleich zu den Werten vor RJT festgestellt. Interessant ist, dass die Gruppe der Patientinnen mit der höchsten Strahlendosis auch die höchsten Konzentrationen von IL-8 aufweist, obwohl diese Abweichung statistisch nicht signifikant ist.

Der lösliche TNF-RezeptorII ist Gegenregulator für den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α). Dieser ist, wie auch IL-1 β und IL-8, ein Zytokin mit proinflammatorischer Wirkung. sTNF-RII wird bei erhöhter Produktion von TNF α von neutrophilen Granulozyten ausgeschüttet und ist somit Marker für ein erhöhtes Entzündungsgeschehen. Winkler (2002) konnte bei Schulkindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen Karies und den sTNF-R-Konzentrationen im Speichel aufzeigen.

In der vorliegenden Studie konnten mittels ELISA bis auf eine Speichelprobe in allen Konzentrationen von sTNF-RII festgestellt werden. Es wurden sTNF-RII-Konzentrationen von 7,19 - 330,54 pg/ml gemessen. Die Mediane in den einzelnen Gruppen reichten von 24,96 pg/ml in der Gruppe vor Hochdosis-RJT bis 69,78 pg/ml bei den Patientinnen vor Niederdosis-RJT. Einen statistisch signifikanten Anstieg zeigte der Vergleich der Werte der Patientinnen vor Hochdosis-RJT mit den Werten

der Patientinnen zwei Jahre nach Hochdosis-RJT. In dieser Gruppe fand sich auch die grösste Variabilität der Werte mit einer Standardabweichung von 34,43 pg/ml.

Die sTNF-RII-Konzentrationen entsprachen denen eines gesunden Kinderkollektivs. Bei diesen Untersuchungen konnte ein Median von 50,67 pg/ml (Juranek, 2002) gemessen werden. Der Median eines weiteren Kinderkollektivs (Winkler, 2002) und der Mittelwert eines Erwachsenen-Kollektivs (Peschel, 2002) lagen mit 106,20 pg/ml und 178,3pg/ml (Mittelwert) deutlich höher.

Bei der Analyse der Zusammenhänge der Zytokine mit den Mundhygiene-Indizes, dem Extent-und-Severity-Index und der Speichelflussrate stellte sich heraus, dass in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Korrelationen vorlagen. So konnte bei den Patientinnen vor Hochdosis-RJT zunächst eine signifikante positive Korrelation zwischen Quigley-Hein-Index und $IL-1\beta$ sowie zwischen dem ESI und sTNF-RII gefunden werden, die beim Betrachten der dazugehörigen Punktwolke jedoch zurückhaltend interpretiert werden sollten. Allgemein muss beachtet werden, dass errechnete signifikante Zusammenhänge bei einer so kleinen Fallzahl wie in der vorliegenden Untersuchung kritisch zu betrachten sind. Die Korrelationen werden hierbei sehr stark davon beeinflusst, wie weit die Werte einer Variablen streuen.

Ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Papillenblutungs-Index und $IL-8$ zeigte sich jedoch bei den Patientinnen der Gruppe zwei Jahre nach Hochdosis-RJT. Desgleichen konnten positive lineare Korrelationen bei Patientinnen vor Niederdosis-RJT zwischen ESI und $IL-8$ aufgezeigt werden. Ein dritter positiver Zusammenhang bestand ausserdem in der Gruppe der Patientinnen drei Monaten nach Niederdosis-RJT zwischen Extent und $IL-1\beta$. Weiter konnten signifikante negative Korrelationen zwischen der Speichelflussrate und $IL-8$ sowie sTNF-RII aufgezeigt werden. Allein $IL-1\beta$ zeigte sich nicht signifikant durch die Fließrate beeinflusst. Signifikante Zusammenhänge der Zytokine untereinander konnten in fast allen untersuchten

Gruppen festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien mit höheren Fallzahlen (Peschel, 2003; Juranek, 2002; Winkler, 2002, 2001).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen vermuten, dass geringe Dosierungen radioaktiven Jod¹³¹ von < 2000 MBq keinen Einfluss auf die Speichelflussrate besitzen. Dies stimmt mit vorangegangenen Untersuchungen überein. Eine massive Beeinträchtigung der Speicheldrüsen-Funktion lag erst ab einer mittleren Dosis von > 8000 MBq Jod¹³¹ vor. Obwohl die letzte Radiojodbehandlung zum Zeitpunkt der Untersuchungen bereits zwei Jahre zurücklag, konnten bei Dosierungen von > 8000 MBq signifikant erniedrigte Speichelflussraten gemessen werden. Dies lässt darauf schliessen, dass in einem Zeitraum von zwei Jahren keine bzw. keine vollständige Erholung des Speicheldrüsenorgans eintritt. Ob zumindest eine teilweise Wiederherstellung des Gewebes stattfindet, kann mit der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden.

Trotz der Verminderung der Speichelflussrate bei Patientinnen mit mittleren Dosierungen von > 8000 MBq konnten keine signifikanten Verschlechterungen der Mundhygiene-Indizes QHI oder PBI festgestellt werden. Es fielen lediglich leichte Verschiebungen der Werte hin zu höheren Indizes auf, die aber bei der kleinen Fallzahl auch zufallsbedingt sein können und nicht signifikant waren. Zu diesen Ergebnissen passt ausserdem, dass keine signifikant schlechteren Extent-and-Severity-Indizes festgestellt werden konnten.

In der Untersuchung konnten in allen Speichelproben Zytokine nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass die höchsten Zytokin-Konzentrationen jeweils in der Gruppe der Probandinnen mit der höchsten Strahlendosis auftraten. Trotzdem zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung allein beim Vergleich der sTNF-RII-Konzentrationen der Patientinnen mit der höchsten Strahlendosis mit den

Patientinnen vor RJT. Es ist zu vermuten, dass bei vermindertem Speichelfluss eine erhöhte Produktion von Zytokinen durch vermehrtes Vorliegen von Pathogenen in der Mundhöhle induziert wird. Eine direkte negative Korrelation des Speichelflusses mit der Zytokinkonzentration konnte ausgeschlossen werden.

Positive signifikante Korrelationen zwischen dem Extent-and-Severity-Index und sTNF-RII weisen auf einen Einfluss auf den Parodontalstatus hin. Es ist anzunehmen, dass das entzündliche Geschehen bei einer parodontalen Erkrankung mit erhöhten Konzentrationen von sTNF-RII einhergeht, das im Speichel nachgewiesen werden kann.

Obwohl noch kein „Gold-standard“ festgelegt ist, könnte der Nachweis von Zytokinen im Speichel in Zukunft eine Möglichkeit für Screenings in der Epidemiologie bieten. So ist zu überlegen, dass bei einem durch Studien mit höheren Fallzahlen noch abzusichernden Zusammenhang zwischen sTNF-RII im Speichel und dem Parodontalstatus diese Methode für Screenings in der Parodontalforschung angewendet werden könnte. Diese wären mit weniger Aufwand durchzuführen als die bisher übliche Methode des Nachweises von Zytokinen im Sulkusfluid.

5. Zusammenfassung

Die Reduktion der Speichelflussrate ist eine häufig auftretende Begleiterscheinung der Radiojodtherapie. Der Speichel spielt jedoch eine herausragende Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase der Mundhöhle. Seine Inhaltsstoffe sind u.a. Produkte der Immunabwehr.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Dosis der RJT eine Rolle bei der Reduktion der Speichelflussrate spielt bzw. ob eine Erholung des Speicheldrüsengewebes innerhalb eines Zeitraums von mind. zwei Jahren stattfindet. Weiter sollte festgestellt werden, ob sich Auswirkungen der RJT auf die Zytokine Interleukin-1 β , Interleukin-8 oder den löslichen Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor II im Speichel ergeben.

Hierzu wurden 52 Patientinnen der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik (MNR-Klinik) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf rekrutiert. Die Probandinnen wurden jeweils vor und drei Monate nach hoch- bzw. niedrigdosierter RJT untersucht. Diesen Patientinnen wurden Frauen, die länger als zwei Jahre keine RJT mehr erhalten hatten, nach Dosis, Alter und Raucher/Nichtraucher zugeordnet.

Es konnte ein signifikant erhöhter Plaque-Index bei den Patientinnen drei Monate nach Hochdosis-RJT festgestellt werden, wohingegen der Vergleich der Papillen-Blutungs-Indizes keine signifikanten Unterschiede ergab. Weiterhin wurde eine Verschlechterung des Parodontal-Index ESI bei den Patientinnen drei Monate nach Niederdosis-RJT im Vergleich zu den Werten vor RJT gemessen.

Die Untersuchungen ergaben ausserdem einen signifikanten Anstieg der Anzahl der Patientinnen mit Hyposalivation (stimulierte Speichelflussrate $\leq 0,07$ ml/min) in der Gruppe der Patientinnen mit der höchsten Strahlenbelastung.

Die Zytokine IL-1 β und IL-8 konnten in allen Speichelproben nachgewiesen werden. sTNF-RII war in nur einer Speichelprobe nicht nachweisbar. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei dem Vergleich der IL-8-Konzentrationen in der Gruppe der Patientinnen vor und drei Monate nach Niederdosis-RJT. Dort zeigte sich ein signifikanter Abfall der Werte. Ein signifikanter Anstieg der sTNF-RII-Konzentrationen konnte beim Vergleich der Werte vor und zwei Jahre nach Hochdosis-RJT festgestellt werden.

Signifikante positive Korrelationen ergaben sich zwischen der sTNF-RII-Konzentration und dem Parodontal-Index (ESI). Die IL-8-Konzentrationen im Speichel korrelierten ebenfalls positiv mit dem ESI sowie dem Papillenblutungs-Index.

Signifikante negative Korrelationen zeigten sich zwischen der Speichelflussrate und allen gemessenen Zytokinen.

Alle Zytokine untereinander wiesen positive signifikante Korrelationen auf.

Die Ergebnisse lassen darauf schliessen, dass es zu einer klinisch messbaren, irreversiblen Schädigung der Speicheldrüsen und vermindertem Speichelfluss erst ab einer Strahlendosis von über 5000 MBq kommt. Eine Rekonvaleszenz innerhalb von zwei Jahren konnte nicht festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit konnten keine Zusammenhänge zwischen der verminderten Speichelflussrate und den Mundhygiene-Indizes festgestellt werden.

Die Untersuchungen der Zytokinkonzentrationen deuten auf einen gemeinsamen immunregulatorischen Mechanismus der Zytokine im Speichel bei der Aufrechterhaltung der Homöostase der Mundhöhle hin. Es liegt ausserdem ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen der Konzentration von sTNF-RII im Speichel und dem Parodontalstatus vor.

Der Nachweis von sTNF-RII im Speichel könnte zukünftig für epidemiologische Studien in der Parodontalforschung eingesetzt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Alexander, C., Bader, J.B., Schaefer, A., Finke, C., Kirsch, C.-M.: Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 39, 1541-1554 (1998)
2. Balkwill, F.: Cytokines in health and disease. Immunol Today 14, 149-150 (1993)
3. Baum, B.J.: Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. J Dent Res 60(7), 1292-1296 (1981)
4. Becks, H., Wainwright, W.W.: Rate of flow of resting saliva of healthy individuals. J Dent Res 22, 391-396 (1943)
5. Berne, R.M.(Editor): Physiology. Mosby Year Book, 3rd Edition, Chapter 39, 652-658 (1993)
6. Bickel, M., Nöthen, S.M., Freiburghaus, K., Shire, D.: Chemokine expression in human oral keratinocyte cell lines and keratinized mucosa. J Dent Res 75, 1827-1834 (1996)
7. Bohuslavizki, K.H., Brenner, W., Lassmann, S., Tinnemeyer, S., Kalina, S., Clausen, M., Henze, E.: Quantitative salivary gland scintigraphy - a recommended examination prior to and after radioiodine therapy. Nuklearmedizin 36, 103-109 (1997)
8. Brown, L.R., Dreizen, S., Daly, T. E., Drane, J. B., Handler, S., Riggan, L. J., Johnston, D. A.: Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. J Dent Res 57, 882-893 (1978)
9. Brown, L.R., Dreizen, S., Handler, S., Johnston, D.A.: Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. J Dent Res 54 (4), 740-749 (1975)

10. Brown, L.R., Dreizen, S., Rider, L., Johnston D.A.: The effect of radiation-induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surg* 41(1), 83-92 (1976)
11. Carlos, J.P., Wolfe, M.D., Kingman, A.: The extent and severity index: a simple method for use in epidemiologic studies of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 13, 500-505 (1986)
12. Dawes, C.: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 66 (Spec Iss), 648-653 (1987)
13. Deinzer, R., Förster, P., Fuck, L., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H.: Increase of crevicular Interleukin 1 β under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontology* 26, 1-8 (1999)
14. Deinzer, R., Kottmann, W., Förster, P., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H.: After-effects of stress on crevicular interleukin-1 β . *J Clin Periodontology* 27, 74-77 (2000)
15. Edgar, W.M.: Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 172, 305-312 (1992)
16. Ericsson, Y., Hardwick, L.: Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res* 12(1), 94-102 (1978)
17. Faizuddin, M., Bharati, S.H., Rohini, N.V.: Estimation of interleukin-1 β levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res* 38(2), 111-114 (2003)
18. Flad, H.-D., Gerns, D.: Zytokine. In: *Immunologie. Grundlagen – Klinik – Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York (1997)

19. Fois, A.M., Pourquier, M., Bouisson, A.M.: Etude du pH et du lysozyme salivaires au cours de la radiothérapie oro-pharyngée. *J Biol Buccale* 18, 169-175 (1990)
20. Formanek, M., Knerer, B., Kornfehl, J.: Cytokine expression of human oral keratinocytes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 61, 103-107 (1999)
21. Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O., Silva, A.: Characterization of cellular infiltrate detection of chemokine receptor CCR5 and Interleukin-8 and RANTES chemokines in adult periodontitis. *J Periodontal Res* 36(3), 194-203 (2001)
22. Giannopoulou, C., Kamma, J.J., Mombelli, A.: Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 30, 145-153 (2003)
23. Graves, D.T., Cochran, D.: The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 74(3), 391-401 (2003)
24. Heft, M.W., Baum, B.J.: Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res* 63, 1182-1185 (1984)
25. Heintze, U., Birkhed, D., Bjorn, H.: Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J* 7(6), 227-238 (1983)
26. Helman, J., Turner, R.J., Fox, P.C., Baum, B.J.: Tc-99m-pertechnetate uptake in parotid acinar cells by the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -co-transport system. *J Clin Invest* 79, 1310-1313 (1987)
27. Hermann, H.-J.: *Nuklearmedizin*. Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1998)

28. Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologischen und pathologisch – chemischen Analyse. 10. Aufl., Springer-Verlag (1953)
29. Imfeld, T.: Oligosialie und Xerostomie I: Grundlagen, Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie. Schweiz Monatsschr Zahnmed 94, 741 (1984)
30. Janeway, C.A., Travers, P., Walpert, M., Shlomchik, M.: Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin (2002)
31. Jiang, Y., Russell, T.R., Graves, D.T., Cheng, H., Nong, S.H., Levitz, S.M.: Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin-8 production in mononuclear cells stimulated by oral microorganisms. Infect-Immun 64(11), 4450-4455 (1996)
32. Johnson, A.G.: Immunologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (2001)
33. Juranek, B.: Untersuchungen zu Faktoren der lokalen Immunreaktion im Speichel im Zusammenhang mit Karies bei Schulkindern. Medizinische Dissertation. Universität Düsseldorf (2002)
34. Karpati, F., Hjelte, F.L., Wretling, B.: TNF-alpha and IL-8 in consecutive sputum samples from cystic fibrosis patients during antibiotic treatment. Scand J Infect Dis 32(1), 75-79 (2000)
35. Klinger, G., Krebs, S.: Amylase, Speichelfliessrate und Karies. Zahn-Mund-Kieferheilkd 75, 238-244 (1987)
36. Li, J., Ireland, G.W., Farthing, P.M., Thornhill, M.H.: Epidermal and oral keratinocytes are induced to produce RANTES and IL-8 by cytokine stimulation. J Invest Dermatol 106, 661-666 (1996)

37. Lüders, A. K., Bartsch, B., Göcke, R., Jentsch, H., Vosberg, H., Raab, W. H.-M.: Orale Mikroflora und funktionelle Beeinträchtigung bei Patienten nach Radiojodtherapie. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 58, 584-588 (2003)
38. Lüders, A.K., Göcke, R., Jentsch, H., Bartsch, B., Feldkamp, J., Raab, W.H.-M.: Saliva secretion and saliva variables in patients after radioactive iodine treatment. J Dent Res 80, 78 Abstract Nr. 343 (2001)
39. Matsushita, K., Tajima, T., Tomita, K., Abeyama, K., Maruyama, I., Takada, H., Nagaoka, S.: Inflammatory cytokine production and specific antibody response against possible causative bacteria in patients with multilesional periapical periodontitis. Journal of Endodontics 24(12), 817-822 (1998)
40. Nederfors, T., Isaksson, R., Mornstad, H., Dahlof, C.: Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. Community Dent and Oral Epidemiol 25, 211-216 (1997)
41. Nishanian, P., Aziz, N., Chung, J., Detels, R., Fahey, J.L.: Oral fluids as an alternative to serum for measurement of markers of immune activation. Clin Diagn Lab Immunol 5, 507 (1998)
42. Pedersen, W., Schubert, M., Izutsu, K., Mersai, T., Truelove, E.: Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation conditions. J Dent Res 64, 822-825 (1985)
43. Peschel, P.: Untersuchungen zur Ermittlung von Markern der Immunantwort im Speichel von erwachsenen Probanden. Medizinische Dissertation. Universität Düsseldorf (2003)
44. Quigley, G. A., Hein, J. W.: Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. J Am Dent Assoc 65, 26-29 (1962)
45. Roitt, I.M., Brostoff, J., Male, D.K.: Immunologie. 3. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1995)

46. Saxer, U. P., Muhlemann, H. R.: Motivation and education. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 85 (9): 905-919 (1975)
47. Schröder, H.E.: Pathobiologie oraler Strukturen. Zähne – Pulpa – Parodont. 3. Aufl., Karger Verlag (1997)
48. Solans, R., Bosch, J.-A., Galofré, P., Porta, F., Roselló, J., Selva-O'Callagan, A., Vilardell, M.: Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca –syndrome) after radioiodine therapy. J Nucl Med 42, 738-743 (2001)
49. Sreebny, L. M.: Saliva in health and disease: an appraisal and update. Int Dent J 50, 140-161 (2000)
50. Sreebny, L. M.: Xerostomia: Diagnosis, management and clinical complications. In: Edgar, W.M. and O'Mullan, D.M., editors. Saliva and oral health. 2nd ed. London: British Dental Association, 43-66 (1996)
51. Sreebny, L. M., Schwartz, S.S.: A reference guide to drugs and dry mouth. Gerodontology 5, 75-99 (1986)
52. Streckfus, C., Bigler, L., Navazesh, M., Al-Hashimi, I.: Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome and patients with primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. Clin Oral Invest 5, 133-135 (2001)
53. Vernooy, J.H., Kucukaycan, M., Jacobs, L.A., Chavannes, N.H., Buurman, W.A., Dentener, M.A., Wouters, E.F.: Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med 166(9), 1218-1224 (2002)

54. Volk, H.-D., Kessler, G., Burmester, G.R.: Zytokine und Zytokin-Rezeptoren. In: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Hrsg. Thomas, L. TH-Books Verlag, Frankfurt/Main, 782-791 (1998)
55. Winkler, O.: Zytokine im Speichel als Marker der lokalen Immunabwehr – Untersuchung bei Kindern aus Gebieten mit unterschiedlicher Verkehrsbelastung. Medizinische Dissertation. Universität Düsseldorf (2002)
56. Winkler, O., Hadnagy, W., Idel, H.: Cytokines detectable in saliva of children as appropriate markers of local immunity of the oral cavity - an approach for the use in air pollution studies. *Int J Hygiene Environmental Health* 204, 181-184 (2001)
57. Zehnder, M., Greenspan, J. S., Greenspan, D., Bickel, M.: Chemokine gene expression in human oral mucosa. *Eur J Oral Sci* 107, 231-235 (1999)

7. Anhang

PATIENTENINFORMATION

UNTERSUCHUNG ZUR XEROSTOMIE (MUNDTROCKENHEIT) NACH RADIOJODTHERAPIE

Sehr geehrte Patienten,

im Rahmen einer Studie untersucht die Poliklinik für Zahnerhaltung der Universität Düsseldorf Patienten, die infolge einer Radiojodtherapie unter Mundtrockenheit (Xerostomie) leiden.

Mundtrockenheit ist für den Betroffenen eine außerordentliche Belastung, führt zu Geschmackseinschränkungen und extremem Karieszuwachs, wobei es als Folge auch zum Verlust der Zähne kommen kann.

In unserer Studie versuchen wir herauszufinden, ob das Ausmaß der Mundtrockenheit mit der Dosis der Radiojodgabe zusammenhängt und ob die Beschwerden im Laufe der Zeit nach der Therapie nachlassen.

Wir hoffen, Erfahrungen über die Folgen der Radiojodtherapie und der Mundtrockenheit zu gewinnen, um Patienten in Zukunft mit einem neuen Therapiekonzept Erleichterung zu verschaffen, bzw. mit Prophylaxemaßnahmen den Folgen der Therapie vorzubeugen.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns bei dieser Arbeit unterstützen.

Wir würden gerne bei Ihnen

- 1.eine Übersichtsröntgenaufnahme mit sehr geringer Strahlenbelastung machen,
- 2.einen Zahnbefund und
- 3.einen Parodontalstatus erheben sowie
- 4.ca. 2 ml Speichel sammeln.

Auf Wunsch führen wir für Sie gerne besondere Prophylaxemaßnahmen und eine individuelle Beratung durch.

Die Untersuchungen sind risikofrei, schmerzlos und kostenfrei.

Ihre Daten werden selbstverständlich vertraulich behandelt und ausschließlich für diese Studie verwendet.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir würden uns sehr über Ihre Mitarbeit freuen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. A. Lüders cand. med. dent. C. John

Untersuchung zur Xerostomie (Mundtrockenheit) nach Radiojodtherapie

Patienteneinwilligung

Ich, _____
wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Das betrifft auch die ggf. im Rahmen dieser Studie erforderliche Anfertigung einer Röntgenaufnahme. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über den mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Aufwand und möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit ohne die Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine spätere Behandlung auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter (anonymisierter) Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten vertraulich behandelt werden und nicht an andere weitergegeben werden.

Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis für die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Düsseldorf, den

Unterschrift

Erhebungsbogen Xerostomiestudie bei Patienten nach Radiojodtherapie

Studiennummer:

Name:

Adresse:

Telefon:

Geburtsdatum:

1. Allgemeine Anamnese: (Siehe Erhebungsbogen Abt. für Zahnerhaltung)

Eingenommene Medikamente (siehe Liste: Medikamente, die den Speichelfluß beeinflussen)

2. Anamnestische Faktoren, die den Speichelfluß beeinflussen können:

Geschlecht:

weiblich ☐

männlich ☐

Wieviel Liter Flüssigkeit nehmen Sie ca. pro Tag auf ?

Rauchen Sie?

3. **Ausschlußkriterien:**

Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich:	ja ☐	nein ☐
Wasserverlust über die Haut (übermäßiges Schwitzen)	ja ☐	nein ☐
häufiges Erbrechen	ja ☐	nein ☐
regelmäßige Diarrhoe	ja ☐	nein ☐
Erkrankungen des Diabetes-Formenkreises	ja ☐	nein ☐
Depressionen	ja ☐	nein ☐
Einnahme von Psychopharmaka	ja ☐	nein ☐
stark vermindertes Kauen (z.B. bei schmerzhaften Kiefergelenkserkrankungen)	ja ☐	nein ☐
rheumatische Arthritis	ja ☐	nein ☐
HIV- Infektion	ja ☐	nein ☐
Hepatitis-Infektionen (Hep A ausgenommen)	ja ☐	nein ☐
Tuberkulose	ja ☐	nein ☐
Schwangerschaft	ja ☐	nein ☐

4. **Haben Sie während der Therapie Mittel zu sich genommen, die den Speichelfluß anregen? Wenn ja, wieviel?**

1/Tag 3/Tag öfter

5. Tumor:

6. ggf. Zeitpunkt der OP:

7. Zeitraum der Radiojodtherapie:

8. Dosis:

9. Besteht nach Ihrem Empfinden eine Mundtrockenheit?

ja ☐

nein ☐

weiß nicht ☐

10. In welchem Zeitraum nach der Radiojodtherapie trat eine Mundtrockenheit auf?

☐ 7 Tage

☐ 14 Tage

☐ 21 Tage

☐ 28 Tage

☐ längerer Zeitraum

☐ weiß nicht

11. Wurde die Mundtrockenheit mit der Zeit besser?

ja ☐

nein ☐

weiß nicht ☐

12. Hatten Sie schon einmal Pilzbefall (SOOR) im Mund?

ja ☐

nein ☐

weiß nicht ☐

Danksagung

Frau Dr. Anja Lüders danke ich für die Überlassung des Themas. Ebenso danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. Stefan Zimmer für die freundliche Übernahme des Referats.

Mein besonderer Dank gilt Frau Andra Lipinskaite, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, ebenso wie der Nuklearmedizinischen Abteilung und der Besatzung der Station Nu01 der MNR-Klinik.

Ich danke ausserdem allen Patienten, die sich für diese Studie zu Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

von Christiane John, geboren am 24.05.1977 in New York, USA.

Eltern: Wolfgang John, Herlinde John geb. Nargang

1983 - 1987	Besuch der Albert-Schweitzer-Grundschule in Duisburg
1987 - 1996	Besuch des Landfermann-Gymnasiums in Duisburg
05/1996	Abitur
10/1996 - 2001	Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf
10/2001	Staatsexamen Zahnmedizin
07/2002-06/2003	Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. R. Bartlewska / Mülheim a. d. Ruhr
07/2003-12/2003	Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. D. Funke / Duisburg
seit 03/2004	Tätigkeit als Weiterbildungsassistentin in der kieferorthopädischen Praxis Dres. Friesen/Genderski/ Feser in Bochum