

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ärztlicher Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Norbert Kübler

**Einfluss klinischer Faktoren auf die Lebensqualität von Patienten
mit einem Plattenepithelkarzinom im Gesichts- und Kieferbereich**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Louisa Metz

Düsseldorf 2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

Zweitgutachter: PD Dr. med. Jan Frederick Cornelius

Gewidmet
meiner Mutter, Dr. med. Frauke Metz
und
meiner Großmutter, Ruth Metz

Zusammenfassung

Trotz moderner und verbesserter Therapieoptionen, wie mikrochirurgischer Techniken, computerassistierter Operationen, verkürzter und hyperfraktionierter Strahlentherapie und Chemotherapie, fällt die relative fünf-Jahres-Überlebensrate bei Plattenepithelkarzinomen im Gesichts- und Kieferbereich mit circa 53,5% vergleichsweise niedrig aus [1]. Aus diesem Grund rückten in den letzten Jahren der Forschung subjektive Bewertungskriterien in den Fokus und konnten als Prädiktoren erfolgreicher Behandlungen nachgewiesen werden. Die subjektiven Bewertungskriterien werden als Lebensqualität zusammengefasst, welche ein komplexes, mehrdimensionales, individuelles und dynamisches Konstrukt ist. Seit 2015 wird der Einflussfaktor Persönlichkeit als maßgeblicher Prädiktor diskutiert. Dabei bilden klinische Faktoren ab dem Zeitpunkt der Diagnose die Grundlage für alle Behandlungsschritte und sollten für die Interdependenzen des Konstrukts Lebensqualität nicht außer Acht gelassen werden.

Diese Arbeit untersucht Art und Ausmaß der prädiktiven Kraft von sieben klinischen Faktoren, die in direktem Zusammenhang mit dem operativen Eingriff stehen. Es handelt sich um ein prospektives, pseudorandomisiertes *between-subject* Studiendesign, bei dem keine festen Messzeitpunkte festgelegt wurden.

In einem Zeitraum von 19 Monaten wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf quantitative Daten von 168 Patienten mit einem histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom gesammelt. Die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL) dienten als Messinstrument für die Erhebung der Lebensqualität.

Patienten mit einem Nodalstatus von N2c wiesen eine signifikant schlechtere langfristige Lebensqualität als Patienten mit einem Nodalstatus von N0 und N1 auf ($p < .001$). Bei genauerer Betrachtung der drei häufigsten Lokalisationen zeichnete sich sowohl mittelfristig, als auch langfristig eine schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit Tumoren im Mundboden im Vergleich zu mehrere Teilbereiche überlappend ab ($p = .024$; $p = .025$).

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass klinische Faktoren besonders zu Beginn der Therapie relevant für die Lebensqualität der Patienten sind und als maßgebliche Merkmale zur frühzeitigen psychoonkologischen Betreuung angesehen werden können. In Zukunft sollten Screenings, sowie Schulungen für deren korrekte Verwendung, häufiger und besser in den Klinikalltag für eine hochwertigere Patientenbehandlung integriert werden.

Summary

Despite modern and improved treatment options, such as microsurgical techniques, computer-assisted surgery, shortened and hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy, the relative five-year survival rate for squamous cell carcinoma of the face and jaw is quite low at approximately 53.5% [1]. Therefore, subjective assessment criteria gained attention in the last years of research and could be proven as predictors of successful treatments. The subjective evaluation criteria are summarised as quality of life, which is a complex, multidimensional, individual and dynamic construct. Since 2015, the influencing factor personality has been discussed as a significant predictor. But clinical factors from the time of diagnosis form the basis for all treatment steps and should not be disregarded for the interdependencies of the construct quality of life.

This work examines the type and extent of the predictive power of seven clinical factors directly related to the surgical procedure. It is a prospective, pseudo-randomised, between-subject study design with no fixed measurement dates.

Over a period of 19 months, quantitative data of 168 patients with histologically confirmed squamous cell carcinoma were collected at the University Hospital Düsseldorf. The quality of life scales (SEL) served as a measuring instrument for the assessment of quality of life.

Patients with a nodal status of N2c showed a significantly worse long-term quality of life than patients with a nodal status of N0 and N1 ($p < .001$). On closer examination of the three most frequent localisations, patients with tumours in the floor of the mouth showed a worse quality of life both in the medium and long term compared to several subareas overlapping ($p = .024$; $p = .025$).

The results clearly show that clinical factors are relevant for the quality of life of patients, especially at the beginning of therapy, and can be regarded as decisive characteristics for early psycho-oncological care. In the future, screenings, as well as training for their correct use, should be integrated more often and better into the daily routine of hospitals for a higher quality patient treatment.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Plattenepithelkarzinom	3
1.2.1	<i>Epidemiologie</i>	3
1.2.2	<i>Pathogenese</i>	4
1.2.3	<i>Risikofaktoren und Präkanzerosen</i>	5
1.2.4	<i>Diagnostik und Staging</i>	11
1.2.5	<i>Therapie und ihre Folgen</i>	20
1.2.6	<i>Nachsorge</i>	24
1.3	Lebensqualität	25
1.4	Arbeitshypothesen.....	30
2	Material und Methode.....	33
2.1	Messinstrumente.....	33
2.1.1	<i>Die SEL (Skalen zur Erfassung der Lebensqualität)</i>	34
2.1.2	<i>Einteilung der klinischen Faktoren</i>	38
2.2	Patientenbefragung und -aufklärung	40
2.3	Auswertung und Statistik.....	41
2.4	Patientenkollektiv.....	44
2.4.1	<i>Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	45
2.4.2	<i>Verteilung innerhalb der Stichprobe</i>	45
3	Ergebnisse	48
3.1	Zusammenhang von der TNM-Klassifikation und der LQ.....	49
3.2	Zusammenhang von der Lokalisation des Tumors und der LQ.....	52
3.3	Separate Betrachtung der drei häufigsten Lokalisationen	54
3.4	Zusammenhang von der Art der Neck Dissection und der LQ.....	56
3.5	Zusammenhang von den Lappenrekonstruktionen und der LQ.....	58
3.6	Zusammenhang von der Unterkiefer-Rekonstruktion und der LQ.....	59
3.7	Zusammenhang vom Auftreten eines Rezidivs und der LQ.....	61
3.8	Zusammenhang zwischen der Zeit und der LQ.....	62

4	Diskussion.....	63
4.1	Material und Methodenkritik	65
4.1.1	<i>Die SEL (Skalen zur Erfassung der Lebensqualität).....</i>	<i>65</i>
4.1.2	<i>Einteilung der klinischen Faktoren.....</i>	<i>69</i>
4.1.3	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>72</i>
4.2	Ergebniskritik	74
4.3	Schlussfolgerung	82
4.4	Ausblick.....	83
5	Abbildungsverzeichnis.....	84
6	Tabellenverzeichnis.....	84
7	Literaturverzeichnis	86
8	Abkürzungsverzeichnis.....	95
9	Danksagungen	97
10	Anhang.....	98
10.1	Patienteninformation	98
10.2	Einwilligungserklärung und Datenschutz.....	100
10.3	die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)	102
10.4	ICD-10-GM Version 2019	106

1 Einleitung

1.1 Einführung

Ein Tumor im Gesichts- und Kieferbereich, wie das Plattenepithelkarzinom, stellt eine lebensbedrohliche, kompromittierende und nicht heilbare Erkrankung dar.

Seine größte Gefahr resultiert dabei aus dem anfangs symptomlosen Erscheinungsbild und dem permanenten Wachstum. Je länger das Plattenepithelkarzinom besteht, desto tiefer dringt es von der Oberfläche in das darunter liegende Gewebe. Die Tumorzellen infiltrieren benachbarte Strukturen, wie zum Beispiel den Knochen und gelangen über die Lymphabflusswege in die Halslymphknoten. Zu den sukzessiv auftretenden Symptomen zählen unter anderem Schmerzen, Einschränkungen bei der Mundöffnung, Schluckbeschwerden und Probleme beim Essen und Sprechen.

Unter Berücksichtigung der zunächst symptomlosen Entwicklung erscheint das Übersehen der meisten Plattenepithelkarzinome bei Routineuntersuchungen oder das Vorstellen des Patienten erst nach Auftreten erster Symptome verständlicher. Die Konsequenz ist ein in vielen Fällen bereits fortgeschrittenes Tumorstadium, welches eine ausgedehnte, aggressive und meist multimodale Therapie mit sich bringt. Ihre zahlreichen Nebenwirkungen sorgen für zusätzliche körperliche Einschränkungen und Veränderungen, die entweder temporär auftreten oder persistieren.

Folglich bedeuten die Diagnose und die sich anschließende Therapie einen großen Einschnitt in das Leben des Patienten. Besonders Veränderungen im Gesicht, ob ästhetischer und/oder funktioneller Natur, stellen den Patienten nicht nur praktisch im Alltag und im sozialen Umfeld vor Herausforderungen, sondern auch psychisch in der Auseinandersetzung mit sich selbst und seinem Umfeld.

Das Resultat ist ein gehäuftes Auftreten von Depressionen, Angst und psychosozialen Belastungen, wobei allein 25% aller Krebspatienten an einer krankheitsbedingten Depression leiden [2, 3]. Zusätzlich verändert sich besonders in Industrieländern das Erkrankungs- und Behandlungsspektrum, welches einen vermehrt chronischen Charakter und eine längerfristige Behandlung mit sich bringt. Alles zusammen führte in den letzten Jahren zu einer Veränderung der Methoden und Kriterien zur Bewertung einer erfolgreichen Krebsbehandlung. Traditionell wurden nur Faktoren, wie die Überlebensrate,

die Rezidivfreiheit oder die Beschwerdefreiheit berücksichtigt. Der Patient an sich blieb dabei außen vor. Um dies entsprechend zu berücksichtigen, wurde in einem ersten Schritt ein Konzept von Lebensqualität und im weiteren Verlauf Messinstrumente zu ihrer Erhebung entwickelt [2, 4].

Mittlerweile sind bereits diverse Einflussfaktoren entdeckt und untersucht worden, derweil sich der Schwerpunkt der Forschung in den letzten fünf Jahren auf den Zusammenhang zwischen stabilen Faktoren und Ressourcen wie Persönlichkeit und soziale Unterstützung und Lebensqualität richtete [5-7]. Trotz der zunehmenden Forschung ist das Konzept Lebensqualität in all seiner Komplexität noch nicht vollständig verstanden und auch wenn Persönlichkeit eine wichtige Rolle in diesem Konzept einnimmt, sollten die anderen Einflussfaktoren und ihre Gewichtung nicht zu sehr in den Hintergrund rücken.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist demnach, den Einfluss klinischer Faktoren auf die Lebensqualität zu untersuchen. Im Rahmen der Möglichkeiten einer Doktorarbeit und vor dem Hintergrund einer validen Auswertung wird hierfür der Fokus auf spezifische Einflussfaktoren gelegt. Zu den ausgewählten klinischen Faktoren gehören das Auftreten eines Rezidivs, die Einordnung in die TNM-Klassifikation, die Lokalisation, die Art der *Neck Dissection*, die verwendeten Rekonstruktionen mittels Lappen und Knochen, sowie die subjektive Einschätzung der Funktionseinschränkungen.

Durch ihre weiterführende Validierung soll ein Beitrag zum besseren Verständnis des dynamischen Konstrukts Lebensqualität geleistet werden, mit dem langfristigen Ziel die ganzheitliche Therapie des Tumorpatienten, entsprechend der Maxime „*add life to years and not just years to life*“, zu verbessern [4].

1.2 Plattenepithelkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom (PEC) ist ein maligner Tumor, der sich am häufigsten lateral oder ventral an der Zunge (40%) und am Mundboden (33%) befindet. Andere weniger häufig betroffene Stellen schließen zum Beispiel die bukkale Mukosa, die Retromolarenregion, die Gingiva und den weichen Gaumen ein. Selten sind der Zungenrücken und der harte Gaumen betroffen [8].

Das PEC stellt mit 90% die häufigste in der Mundhöhle und im Rachenraum vorkommende maligne Neoplasie dar. Allein in Deutschland zählt es zu den Top 10 der Neuerkrankungen bösartiger Tumoren. Jährlich sind ca. 9.130 Männer und 3.700 Frauen betroffen [1].

Im Zeitraum von 1999 bis 2014 bleibt die Neuerkrankungsrate stabil, was sich auf verschiedene gesellschaftliche Entwicklungen zurückführen lässt [1]. Einerseits reduziert sich das Erkrankungsrisiko durch den Rückgang des Zigarettenkonsums in der Bevölkerung, andererseits summiert es sich durch die steigende Lebenserwartung und das vermehrte Auftreten von HPV (Humanes Papillom Virus), so dass sich die Entwicklungen, mit einer Tendenz zum Negativen, gegenseitig aufheben [9-11].

Der Altersdurchschnitt für das Auftreten eines PEC liegt relativ hoch. Männer sind im Alter von 63 Jahren und Frauen im Alter von 66 Jahren am häufigsten betroffen.

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Männern 29% und bei Frauen 40%. Dies spiegelt sich auch in den jährlichen Sterbefällen wieder, wobei jedes Jahr ca. 4.095 Männer und 1.353 Frauen durch die Folgen dieser Tumorerkrankung sterben [1]. Trotz der hohen Anzahl an jährlichen Sterbefällen ist die Überlebensrate in den letzten Jahren angestiegen. Dies führt dazu, dass immer mehr Patienten deutlich länger mit den Folgen, sowie einhergehenden Einschränkungen zurechtkommen müssen. Der Erhalt der psychischen und sozialen Lebensqualität rückt damit deutlich in den Fokus. Dies wiederum resultiert in einem steigenden Bedarf an psychoonkologischen Maßnahmen zur Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung [12].

1.2.2 Pathogenese

Für das Verständnis der Tumorentstehung wird im folgenden Kapitel eine Übersicht geschaffen, die bewusst nicht auf die einzelnen molekularen Signalkaskaden, Zellmechanismen, Proteine und Gene eingeht, sondern sich auf die relevanten Zellabläufe an sich beschränkt.

Jedes Gewebe im menschlichen Körper besteht aus Zellen, die sich in einem Gleichgewicht aus Zellteilung, Differenzierung und programmierten Zelltod (Apoptose) befinden.

Alle Zellen unterliegen einem geregelten Zellzyklus, der von Proteinen kontrolliert wird [13]. Unkontrolliertes Wachstum und Differenzierung werden durch verschiedene Regulations- und Reparaturmechanismen, wie der Apoptose und kontrollierte Zellteilung, verhindert. Bei der Tumorentstehung wird von einem mehrstufigen Prozess ausgegangen, bei dem sich der Tumor schrittweise aus normalem Gewebe über prämaligne Läsionen entwickelt. Sobald zelleigene Reparatur- und Regulationsmechanismen nicht mehr greifen, kommt es zu einer Ansammlung vielfältiger Veränderungen auf DNA- und/oder Chromosomenebene. Diese Veränderungen können durch spontane Mutation oder Risikofaktoren ausgelöst werden. Infolgedessen kann es auf der einen Seite zur Stimulierung von Onkogenen kommen, die durch Translation in Proteine eine unkontrollierte Zellteilung fördern, Sicherheitspunkte des Zellzyklus überschreiben und die Apoptose verhindern. Auf der anderen Seite kann es zur Fehlregulation von Tumorsuppressorgenen kommen, die wiederum translatiert als Proteine die Zelle schützen, indem sie die Sicherheitspunkte des Zellzyklus kontrollieren und die DNA-Replikation, sowie die Apoptose überwachen. Beides führt zu einer Zunahme der Zellproliferation und Abnahme der Apoptoserate, sodass netto ein Ungleichgewicht zu Gunsten des Wachstums entsteht [14-17].

Dadurch, dass ein bösartiger Übergang erst bei einer gewissen Ansammlung von Änderungen stattfindet, liegen im Gewebe noch nicht transformierte, aber genomisch veränderte Zellen vor. Ein Teil dieser Zellen erleidet beispielsweise durch Reaktion mit Noxen weitere Zellschäden und transformiert, während der andere Teil sich physiologisch vermehrt und ausbreitet. So kommt es dazu, dass manche Zellen unentdeckt bleiben und erst später auffällig werden, womit sich die Entstehung von Rezidiven und Zweittumoren erklären lässt [14-16].

1.2.3 Risikofaktoren und Präkanzerosen

Diverse Risikofaktoren begünstigen die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms (Abbildung 1). Zu diesen Risikofaktoren zählen genetische Dispositionen, schlechte Mundhygiene, chronische Reizung durch Zahnersatz, Vitaminmangel und scharfes oder heißes Essen. Zu den dominantesten gehören jedoch der Tabakkonsum, übermäßiger Alkoholkonsum, besonders in Kombination mit Rauchen und das HPV-Virus [10, 18, 19].

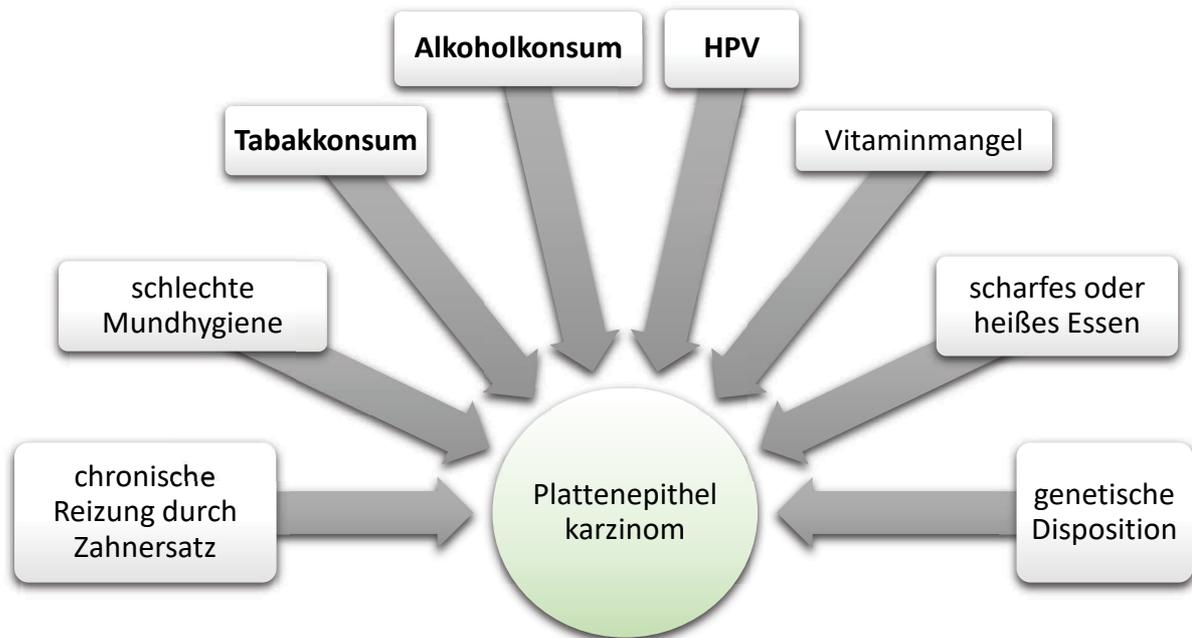


Abb. 1: **Überblick der genannten Risikofaktoren eines Plattenepithelkarzinoms**; die Gewichtung wird durch die fett gedruckten (= dominanten) Risikofaktoren veranschaulicht.

Tabak kann in verschiedenen Formen, zum Beispiel als Kautabak oder als Zigarette, konsumiert werden. In seinen Inhaltsstoffen sind unter anderem polycyclische aromatische Hydrocarbonate (PAH), Nitrosamine und aromatische Amine zu finden. Diese drei Stoffgruppen stellen Karzinogene dar, die für die meisten Krebsentstehungen ursächlich sind. Sie wirken stark und lokal. Ihr Wirkungsort ist die DNA, mit welcher sie interagieren und zu Mutationen in verschiedenen Tumorsuppressorgenen führen. Darüber hinaus gilt, dass nicht verbrannter Tabak mehr Karzinogene enthält als verbrannter Tabak [20].

Eine entscheidende Rolle bei der Risikoerhöhung spielen die Dauer des Konsums und die tägliche Dosis (Zigaretten pro Tag). So ist nicht ausschließlich der Tabak das Gefährliche an Zigaretten, sondern auch das Nikotin, welches süchtig macht und dafür sorgt, dass regelmäßig, viel und lange geraucht wird. Auch ehemalige Raucher leiden unter einem

erhöhten Risiko. Trotzdem erkrankt nicht jeder Raucher automatisch an Krebs, denn jeder Mensch reagiert genetisch bedingt individuell auf schädliche Noxen [20, 21].

Weiterhin stellt Tabak nicht nur alleine einen Risikofaktor dar, sondern wirkt synergetisch mit Alkohol. Beide zusammen sind die Ursache für 75% aller Entstehungen von Plattenepithelkarzinomen [9]. Es wird vermutet, dass der synergetische Effekt darauf beruht, dass Alkohol die Zellmembran durchlässiger werden lässt oder die Löslichkeit von Karzinogenen erhöht [22]. Dieser Effekt kommt besonders an den favorisierten Entartungsstellen, dem Mundboden und dem lateralen Zungenrand, zu tragen. Anatomisch bedingt sammelt sich der Alkohol in diesem Bereich besonders gut, wodurch seine Wirkungszeit verlängert wird. Hinzu kommt eine weniger stark ausgeprägte Keratinisierung, die die Zellen vor Noxen schützt, was wiederum die Wirkung des Alkohols steigert [23].

Durch dieses Zusammenspiel der beiden Faktoren ist es schwierig, Alkohol als alleinigen Risikofaktor zu betrachten. Auch wenn seine genaue Rolle noch unklar ist, gibt es eine Korrelation zwischen chronischem Alkoholkonsum und der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Es wird vermutet, dass das erste Abbauprodukt von Ethanol im menschlichen Körper, das Acetaldehyd unter anderem durch direkte Zellschädigung und Hemmung der DNA-Reparaturmechanismen karzinogene Effekte zeigt [22, 24].

Das Humane Papillom Virus (HPV) kommt ubiquitär vor und besetzt die Basalzellschicht des Epithels. Es dringt meist durch Verletzungen ein [25].

Eines der häufigsten Übertragungsvehikel ist Oralsex, weshalb meist jüngere und männliche Menschen mit einer höheren Anzahl an Sexualpartnern betroffen sind [19, 25]. Das Virus beeinflusst die DNA, was zu genomischen Instabilitäten führt, die wiederum den Zellzyklus verändern und es so zu einer übermäßigen Zellproliferation oder tumorartigen Wachstum kommen kann. Die viralen Proteine E6 und E7 stimulieren die virale DNA Replikation und inhibieren die Tumorsuppressorgene p53 und pRb. Sie kommen nur bei den sogenannten *high risk* HPV-Viren vor, welche ein erhöhtes karzinogenes Potential im Gegensatz zu *low risk* HPV-Viren aufweisen. Die beim Menschen mit PEC am häufigsten nachgewiesenen Virenstämme gehören zu der *high risk* Gruppe und sind HPV 16 und HPV 18 [14, 25]. Patienten, die nachweislich mit dem Virus infiziert sind, weisen ein besseres Ansprechen der Tumorzellen auf Radio- und Chemotherapie auf, weswegen die Prognose

und Überlebensrate steigt [19, 25, 26]. Die erhöhte Sensitivität hängt ursächlich mit einer virusbedingten verminderten Reparaturleistung und einem virusbedingten fehlregulierten Zellzyklus zusammen, die in einer gesteigerten Apoptoserate enden [27].

Die am meisten betroffenen Stellen von HPV assoziierten Plattenepithelkarzinomen sind die lingualen und palatinalen Tonsillen[25].

Zu diesen Risikofaktoren kommen noch weitere diverse Mundschleimhautveränderungen hinzu, welche manchmal sogar die Entstehung des Tumors verdecken können [23].

Mundschleimhautveränderungen, die das Potential einer malignen Entartung aufweisen, werden unter dem Begriff präkanzeröse Läsionen zusammengefasst.

Zu den beiden Vertretern zählen die orale Leuko- und Erythroplakie mit ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen [28].

„Auf Empfehlung der WHO (World Health Organization) wird unter Leukoplakie ein weißer, nicht wegwischtbarer Fleck der Schleimhaut verstanden, der keiner anderen definierten Krankheit zugeordnet werden kann“ [29]. Somit handelt sich bei dieser Mundschleimhautveränderung um eine klinische Ausschlussdiagnose. Trotzdem kommt es im klinischen Alltag nicht selten zu einer missbräuchlichen Verwendung. Exemplarisch werden die Friktionskeratose oder die Nikotinstomatitis als Leukoplakie bezeichnet, welche aber aufgrund von jeweils spezifischen Ursachen ausgeschlossen werden können [23, 30]. Meistens erscheint die Leukoplakie zwischen dem 50. bis 70. Lebensjahr und befindet sich größtenteils an der bukkalen Wangenschleimhaut, dem Alveolarkamm und der unteren Lippe. Das Entartungsrisiko nimmt bei Auftreten an Risikostellen, wie dem Mundboden und dem lateralen Zungenrand, zu. Ebenso erhöht der Konsum von Zigaretten und Alkohol die Wahrscheinlichkeit einer Manifestation und Entartung. Demnach sind zum Beispiel Raucher um die sechsmal häufiger betroffen. Abgesehen davon liegt größtenteils ein multifokales Erscheinungsbild vor [23, 29, 30].

Am Anfang hebt sich die Leukoplakie kaum von der Schleimhaut ab und nimmt erst mit der Zeit an Dicke und weißer Färbung zu. Sie kann scharf begrenzt sein oder fließend in die Umgebung übergehen. Die klinischen Erscheinungsformen lassen sich in homogen und inhomogen, sowie granulär, nodulär, papillär und verrukös unterteilen [23, 30].

Die proliferative verruköse Leukoplakie stellt eine eher ungewöhnliche, seltene und besonders Rezidiv freudige Form dar. Das Wachstum ist exophytisch und ähnelt dem eines verrukösen Karzinoms. In vielen Fällen bleibt es jedoch nicht nur beim ähnlichen Wachstum, sondern es erfolgt eine maligne Transformation in das verruköse Karzinom. Das Entartungspotential ist größer als bei allen anderen Formen [31, 32].

Manche klinischen Erscheinungen der Leukoplakie lösen eine (Beschwerde-)symptomatik aus. Für die Veri- oder Falsifizierung der klinischen Diagnose, muss eine Biopsie durchgeführt werden. Anhand der histopathologischen Auswertung erfolgt die finale Diagnosestellung [30].

Die Erythroplakie wird entsprechend der Leukoplakie als ein roter, nicht wegwischarer Fleck der Schleimhaut, welcher keiner anderen Pathogenese zu geordnet werden kann, definiert. Dementsprechend handelt es hier ebenfalls um eine klinische Ausschlussdiagnose. Die Erythroplakie kommt seltener als ihr weißes Pendant vor. Die Färbung erschwert die Differenzierung von anderen physiologisch roten Veränderungen, wie Entzündungen oder stärkeren Vaskularisierungen [23, 33, 34].

Überwiegend tritt die Erythroplakie zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf. Die Hauptlokalisationen sind der weiche Gaumen, der Mundboden und die bukkale Mukosa. Rauchen und Alkoholkonsum gehören auch hier zu den Risikofaktoren. Die klinischen Erscheinungsbilder sind sehr variabel. Bei Palpation sollte die Mundschleimhautveränderung eine weiche Konsistenz aufweisen. Falls sie durch eine harte Beschaffenheit gekennzeichnet ist, kann davon ausgegangen werden, dass eine bösartige Transformation bereits stattgefunden hat [33, 34].

Des Öfteren zeigt sich eine Assoziation mit dem oralen Lichen planus und der oralen Leukoplakie. Bei einem gemischten Erscheinungsbild von Leukoplakie und Erythroplakie werden beide als Erythroleukoplakie zusammengefasst, wobei es der klinischen Auffassung des Untersucher obliegt, ob die Läsion eher die Kriterien einer Leukoplakie oder Erythroplakie erfüllt [33, 35]. Das Entartungsrisiko ist um einiges höher als bei der oralen Leukoplakie [23, 36].

Nach Biopsie und histologischer Untersuchung kommt am häufigsten ein Carcinoma in situ, eine schwere Dysplasie oder ein mikroinvasives Karzinom zu Tage [33].

Abgesehen von Präkanzerosen gibt es noch sogenannte präkanzeröse Bedingungen, die Krankheitszustände mit dem potential einer malignen Entartung beschreiben [28].

Dazu gehören der orale Lichen planus, das Plummer-Vinson-Syndrom, die Syphilis, der Lupus erythematodes (diskoider), die Epidermolysis bullosa, das Xeroderma pigmentosum und die submuköse Fibrose (Tabelle 1). Im Folgenden wird aufgrund eines selteneren Auftretens der anderen Krankheitszustände in Europa, ausschließlich auf den oralen Lichen planus genauer eingegangen [36].

Der orale Lichen planus ist eine nichtinfektiöse Entzündungserkrankung der Schleimhaut mit teilweise kutaner Beteiligung. Abgesehen von der Mundschleimhaut und der Haut können auch andere Schleimhäute, wie der Ösophagus, die Genitalien oder die Konjunktiva betroffen sein. Die Inzidenz liegt bei 0,5-2%, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer [37]. Bisher ist noch keine genaue Ursache bekannt, jedoch wird stark davon ausgegangen, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Diese Aussage wird durch die Beteiligung von cytotoxischen T-Zellen, die mögliche Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen und das positive Ansprechen auf immunsuppressive Therapien gestützt [37-39].

Es gibt fünf Formen: retikulär, plaqueförmig, papillär, erosiv/atrophisch und bullös, welche in vielen Fällen gleichzeitig auftreten. Die atrophische/erosive Form weist das höchste Entartungspotential auf. Das klinisch markanteste Zeichen für den oralen Lichen planus ist die Wickham'sche Streifung an der bukkalen Wangenschleimhaut. Der Befall ist in nahezu allen Fällen symmetrisch [37, 40].

Beim oralen Lichen planus zählen zu den typischen vom Patienten beschriebenen Symptomen unter anderem gespannte und sich trocken anfühlende Schleimhaut mit Brennen beim Verzehr von süßen oder säurehaltigen Nahrungsmitteln. Meist ist die Mundhygiene erschwert, wodurch subepitheliale Entzündungen entstehen und damit Zahnfleischbluten und Schmerzen begünstigen [37, 41]. Sobald die Krankheit einmal aufgetreten ist, persistiert sie und kann nicht geheilt werden. Die Therapie ist rein Symptom- und Auslöser bezogen. Liegt eine Medikamentenassoziation vor, erfolgt in Absprache mit dem Hausarzt eine Umstellung. Ansonsten beginnt die Therapie mit einer Gabe von topischen Glucocorticoiden oder Clacineurin-Inhibitoren. Falls dies nicht zu einer Besserung führt,

folgt die systemische Gabe von Glucocorticoiden. Zur Diagnosesicherung wird auch hier eine Biopsie für die Histopathologie entnommen [37, 39, 42].

In der nachfolgenden Tabelle sind, neben den drei häufigsten, oben im Text genauer beschriebenen Mundschleimhautveränderungen mit malignem Entartungspotential, alle präkanzerösen Läsionen und Bedingungen übersichtlich aufgelistet.

Präkanzeröse Läsionen	Präkanzeröse Bedingungen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukoplakie ▪ Erythroplakie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oraler Lichen planus <ul style="list-style-type: none"> ▪ retikuläre Form ▪ plaqueförmige Form ▪ papilläre Form ▪ erosiv/atrophische Form ▪ bullöse Form ▪ Plummer-Vinson-Syndrom ▪ Syphilis ▪ Lupus erythematoses (diskoid) ▪ Epidermolysis bullosa ▪ Xeroderma pigmentosum ▪ Submuköse Fibrose

Tabelle 1: Einteilung von Mundschleimhautveränderungen in präkanzerösen Läsionen und Bedingungen mit ihren Unterformen

Zusammenfassend gilt, dass jede Mundschleimhautveränderung verdächtig auf ein Malignom, wie zum Beispiel das Plattenepithelkarzinom, ist, welche einen Gewebedefekt und/oder Gewebeüberschuss und eine Farbveränderung oder eine Verhärtung aufweist. Somit muss ab dem Zeitpunkt der Entdeckung eine genaue Diagnostik erfolgen.

1.2.4 Diagnostik und Staging

Größtenteils verzögert sich jedoch der Zeitpunkt der Erstdiagnose, was sich in den relativ hohen Prozentanteilen in den ausgeprägten Tumorstadien widerspiegelt (Abbildung 2). Bei Frauen liegt in 16% der Fälle ein T3-Stadium und in 18% ein T4-Stadium vor, was bedeutet, dass bei 1/3 aller diagnostizierter Frauen bereits ein fortgeschrittener Tumor vorliegt. Bei Männern hat der Tumor bereits in 50% der Fälle ein fortgeschrittenes Stadium erreicht; in 21% der Fälle ein T3-Stadium und in 25% der Fälle ein T4-Stadium [1].

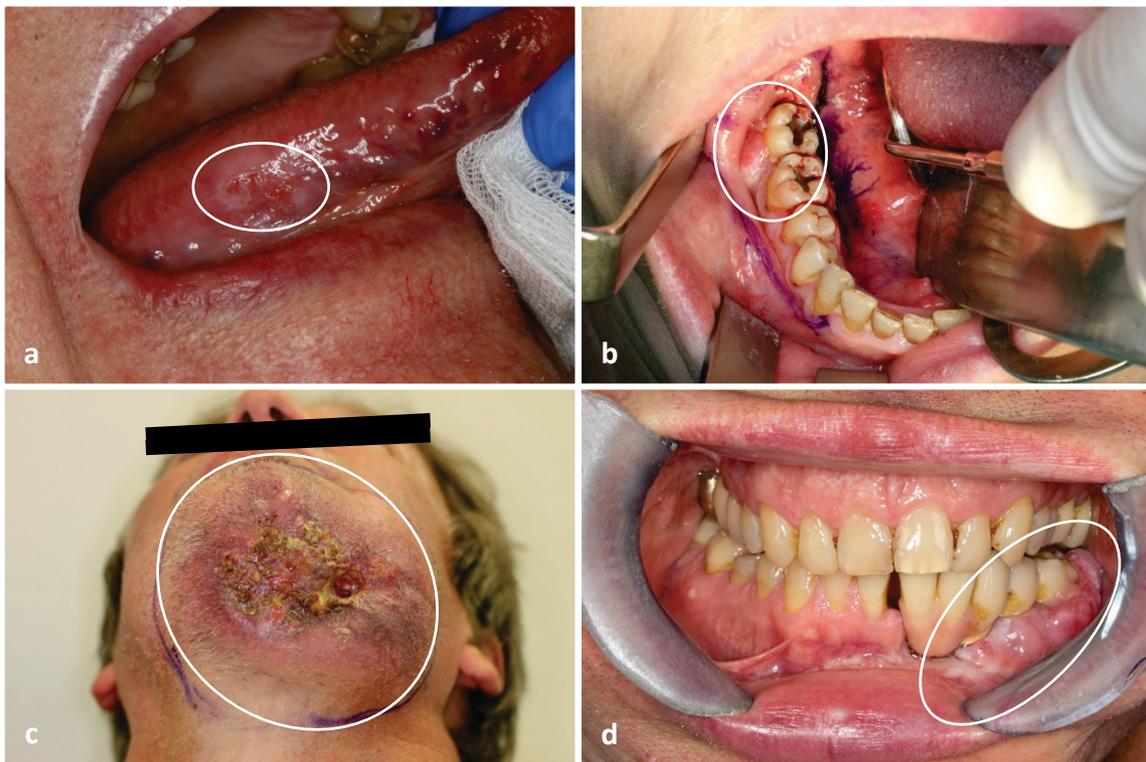


Abb. 2: **Erstvorstellungen von Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf in der Ambulanz**; verschiedene Stadien eines PEC: a) Tis-Stadium (Carcinoma in situ), b) T2-Stadium (2-4cm), c) T4a-Stadium (Tumor infiltriert umliegende Strukturen z.B. Durchbruch durch die Haut), d) T3-Stadium (mehr als 4cm)

Diese Zahlen lassen sich nicht ausschließlich auf die Verdeckung durch die bereits beschriebenen Mundschleimhautveränderungen zurückführen.

Eine entscheidende Rolle spielt unter anderem das zunächst symptomlose und unauffällige Entstehen und Wachsen des Tumors. Im Alltag registrieren viele Patienten die Veränderung erst beim Eintreten von Symptomen, beziehungsweise stellen sich erst dann einem Arzt vor. Die erste Symptomatik kann sich unter anderem als leichtes Brennen der Mundschleimhaut, Schmerzen oder unregelmäßige Parästhesien bemerkbar machen. Nach und nach führt das permanente Tumorwachstum ohne Einschreiten zu funktionellen

Beeinträchtigungen, wie zum Beispiel einer eingeschränkten Mundöffnung, Schluckbeschwerden, Problemen beim Kauen oder Sprechen, sowie zu Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Abhängig von der Lokalisation, kann es zum Durchbruch in den Kieferknochen mit möglicher pathologischer Fraktur oder zum Durchbruch zur äußeren Haut kommen (Abbildung 2). Schließlich entwickeln sich starke bis in die gesamte Kopf- und Nackenregion ausstrahlende Schmerzen [43].

Eine weitere wichtige Rolle spielen Zahnärzte, die 60-80 % aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom als Erstuntersucher sehen [29]. Ihre genauen Kenntnisse über die Mundhöhle mit ihren besonderen Strukturen und der Mundschleimhaut bringen einen entscheidenden Vorteil bei Vorsorgeuntersuchungen. Dennoch ergaben Befragungen in Studien, wie von LetHew et al. (2010), dass Zahnärzte oft nur bei der Erstvorstellung die Mundschleimhaut genauer untersuchen. Die Zahnärzte, die bei den weiteren jährlichen Kontrollen die Mundhöhle auf verdächtige Veränderungen prüfen, beschränken sich zum Großteil auf die visuelle Inspektion und tasten nicht zusätzlich den Mundboden, die Zunge oder die Lymphknoten auf Verhärtungen ab [44, 45].

Weiterhin gaben 80% der Zahnärzte an Fortbildungen zu besuchen, was im Widerspruch zu den Ergebnissen der Wissensumfrage steht. Die Hälfte wusste nicht, wo die zweite Hauptlokalisierung für ein Plattenepithelkarzinom liegt und nur 36% wussten, dass die Erythroplakie häufiger als die Leukoplakie mit Mundhöhlenkrebs assoziiert ist [46]. Darüber hinaus überweisen 74% der Zahnärzte bei auffälligen Veränderungen der Mundschleimhaut die Patienten direkt an ein Krankenhaus [47]. Einerseits ist dies gut, da sie handeln und die genaue Abklärung direkt den später behandelnden Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen überlassen. Andererseits verdeutlicht es, dass keine genaue Abklärung und Ausschluss der Ursachen erfolgte [47].

Neben den genannten Aspekten mangelt es in der Praxis auch an allgemeinen Aufklärungsgesprächen bezüglich der Risikofaktoren für ein Mundhöhlenkarzinom. 31% der Zahnärzte klären nur Patienten auf, bei denen davon auszugehen ist, dass ein erhöhtes Risiko vorliegt [47]. Ein Teil der Zahnärzte gab an, dass ihre Aufklärung keinen Effekt habe oder sie nicht gut genug dafür ausgebildet seien. Auch bezüglich des Grundwissens über Plattenepithelkarzinome ist vielen bewusst, dass sie nicht ausreichend informiert sind [45-47].

Dabei zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Besuch von Fortbildungen und gesteigertem Wissen, sowie vermehrt durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen [44].

Mit dem Ziel eine bessere Vorsorgeuntersuchung zu leisten, sollte es mehr Fortbildungsangebote inklusive Übungen mit dem Themenschwerpunkt: Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen und Aufklärungsgespräche über Risikofaktoren, geben [45, 47].

Einzelne Studien, wie von Bewley et al. (2017), haben Lösungsansätze aufgezeigt, in welcher Art und Weise vorgegangen werden sollte, wenn sich bei einer Routineuntersuchung ein auffälliger Befund darstellt oder Patienten über plötzlich aufgetretene Beschwerden berichten [30]:

Als Erstes wird die Anamnese unter Berücksichtigung etwaiger Risikofaktoren erneut kontrolliert. Anschließend erfolgt eine Befragung, die abklärt, wann die Veränderung aufgetreten ist und ob diese (schmerz-)empfindlich reagiert.

Danach müssen mögliche Ursachen, zu denen unter anderem chronische Irritationen eines schlechtsitzenden Zahnersatzes (Friktionskeratose) oder Zigarettenkonsum (Nikotinstomatitis) zählen, ausgeschlossen und behoben werden. Als Ausschlusskriterium dient die Persistenz einer Läsion von über 14 Tagen, was der üblichen Regenerationszeit der Mundschleimhaut entspricht. Wichtig für eine bessere Vergleichbarkeit bei Kontrolluntersuchungen und bei der möglichen Überweisung an einen Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen ist die genaue Dokumentation des Phänotyps (Aussehen, Konsistenz, Vergleich zur Umgebung) und der Lokalisation/en der Läsion/en [30, 48].

Vor dem nächsten Schritt empfiehlt es sich, die Lymphknoten am Hals zu palpieren, wobei beachtet werden sollte, dass das Fehlen vergrößerter, harter und nicht verschieblicher Lymphknoten eine Metastasierung und Malignität der Läsion nicht ausschließt. Das alleinige Palpieren ist daher keine verlässliche Diagnosemöglichkeit, denn die meisten Lymphknoten müssen nach Befall erst eine bestimmte Größe erreichen, bis sie ertastet werden können [8, 49].

Abhängig vom Behandler erfolgt nun die Überprüfung der Malignität der Läsion mittels non-invasiver oder invasiver Techniken. Es gibt drei verschiedene non-invasive Ansätze. Eine davon stellt die Bürstenbiopsie dar, wo mittels einer Bürste ein Abstrich von der Mundschleimhautveränderungen genommen und unter dem Mikroskop untersucht wird.

Der Fokus liegt dabei auf der Auswertung von Veränderungen einzelner Zellen, sei es bedingt durch eine maligne Transformation oder einer HPV-Infizierung.

Mit Hilfe des Toluidinblaus lassen sich Mundschleimhautveränderungen anfärben und schaffen dadurch einen guten Überblick über das Ausmaß einer Läsion [50, 51].

Das VELscope (*Visual enhanced lesion scope*) ist ein Gerät, welches sich die autofluoreszierenden Eigenschaften von Gewebe zu Nutze macht. Es erhöht deutlich die Sensitivität, wodurch mehr Mundschleimhautveränderungen als mit dem bloßem Auge entdeckt werden können. Aber die Handhabung muss geübt werden und eine gute klinische Erfahrungen, um die Ergebnisse richtig zu interpretieren, ist Voraussetzung [52].

Alle drei genannten Verfahren weisen eine niedrige Spezifität auf und ergeben des Öfteren falsch positive Ergebnisse. Um klinisch als definitives Screeningverfahren und nicht nur zur Unterstützung genutzt werden zu können, müssen sie mit Hilfe von weiteren Studien und Tests noch optimiert werden [50-52].

Der invasive Ansatz gilt hingegen als Standard und lässt sich in die Inzisions- und Exzisionsbiopsie unterteilen. Bei einer Exzisionsbiopsie wird der fragliche Bereich komplett entnommen und histopathologisch untersucht. Dies bietet sich besonders bei kleineren isolierten Läsionen an, wo die Entnahmemorbidität möglichst klein gehalten wird. Die Durchführung kann direkt beim Zahnarzt oder bei mangelndem Fachwissen nach Überweisung bei einem Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen erfolgen. Bei einer entsprechend größeren Läsion stellt die Inzisionsbiopsie die Therapie der Wahl dar. Hierbei wird nur ein Teil der betroffenen Stelle mit gesundem umliegendem Gewebe entfernt. Empfehlenswert ist es daher, diesen Schritt nicht in der Zahnarztpraxis durchzuführen, sondern den Patienten an einen Oralchirurgen oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen zu überweisen. Durch das teilweise Entfernen wird, falls vorhanden, das Tumorwachstum/-proliferation und die Metastasierung stimuliert. Außerdem ist die Läsion anschließend für den Nachbehandler schwieriger im Allgemeinen und in der Ausdehnung zu beurteilen [30, 48].

Der weitere Verlauf wird nun durch die histopathologische Auswertung bestimmt.

Stellt sich beim Befund heraus, dass eine Hyperkeratose, eine intraepitheliale Blasenbildung und eine Ansammlung von Lymphozyten an der Basalmembran stattgefunden hat, spricht dies für einen oralen Lichen planus und sollte wie bereits oben

beschrieben behandelt werden [53]. Dennoch muss der Patient zur regelmäßigen Kontrolle erscheinen, weil immer noch ein malignes Entartungspotential besteht.

Handelt es sich um eine Dysplasie hängt die Therapie vom Schweregrad ab. Nach der WHO-Klassifikation von 1978 wird zwischen einer milden, moderaten, schweren Dysplasie und dem Carcinoma in situ unterschieden. Eine Dysplasie beschreibt im Allgemeinen eine veränderte Zellschichtarchitektur mit morphologisch veränderten Zellen, sowie Zellkernen. In der Mundschleimhaut handelt es sich bei der obersten Zellschicht um ein Plattenepithel, welches überwiegend aus Keratinozyten besteht [53-55].

Wenn 1/3 der unteren Zellschichtarchitektur verändert ist und minimale zytologische Abweichungen vorliegen, wird von einer leichten Dysplasie gesprochen; sind 2/3 betroffen und liegen vereinzelt veränderte Zellen vor, handelt es sich um eine moderate Dysplasie. Sobald mehr als 2/3 betroffen sind und mehrere Keratinozyten samt Zellkern morphologische Veränderungen aufweisen, wird es als schwere Dysplasie bezeichnet. Bei einem Carcinoma in situ hat bereits eine maligne Transformation stattgefunden, aber die Basalmembran, als letzte Barriere des darunterliegenden Gewebes mit Gefäßen, wurde noch nicht durchbrochen. Ob eine Invasion stattgefunden hat oder nicht, kann nur subjektiv vom Pathologen entschieden werden [53, 55].

Für alle Diagnosemöglichkeiten gilt zunächst eine Vermeidung von Risikofaktoren, wie zum Beispiel der Konsum von Tabak und Alkohol. Falls noch keine Exzisionsbiopsie erfolgt ist oder mehrere Läsionen vorliegen, sollte eine komplette chirurgische Entfernung (Exzision in toto) mit anschließenden Kontrollen in drei bis sechs Monatsabständen erfolgen.

Bei einer leichten oder moderaten Dysplasie kann zunächst auch nur eine Kontrolle durchgeführt werden [54, 55].

Trotz einer Exzision in toto bleibt das Risiko eines Rezidivs bestehen und sollte im Falle des Wiederauftretens genauso wie beim ersten Mal behandelt werden [53, 54].

Die nachkommende Abbildung 3 fasst diese Vorgehensweise kurz und prägnant zusammen.

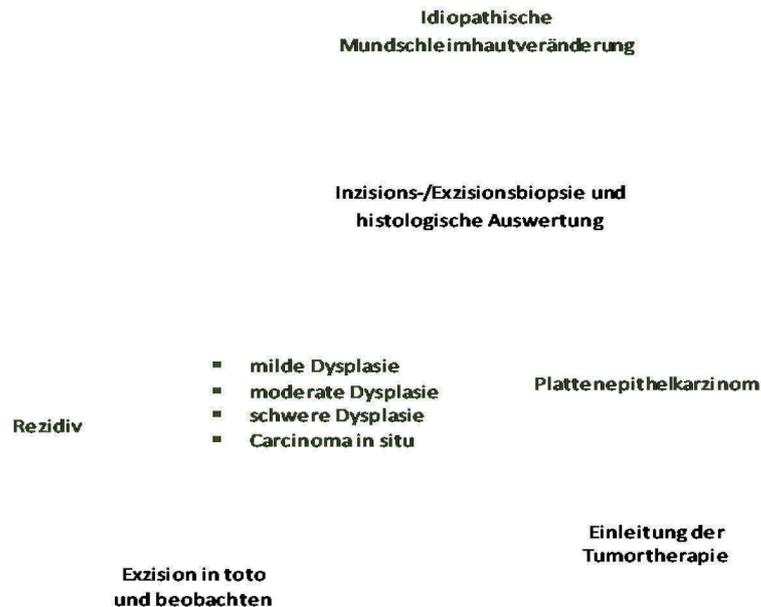


Abb. 3: **Vorgehen bei einer idiopathischen Mundschleimhautveränderung und die diagnoseabhängige Therapie**; die hellgrauen Kästen beinhalten das Vorgehen/ die Therapie, die hellgrüne Kästen beinhalten den Zustand/ die Diagnose und die Pfeile zeigen den Ablauf an.

Sobald ein Plattenepithelkarzinom histopathologisch gesichert ist, folgt mittels verschiedener bildgebender Verfahren eine umfassende Diagnostik.

Für die primäre Tumorlokalisation, -größe, -ausmaß und das Vorhandensein von Halslymphknoten wird eine Kopf-Hals-Computertomographie (CT) mit Kontrastmitteln angefertigt [56, 57]. In vielen Fällen, wie auch in Düsseldorf am Universitätsklinikum wird zusätzlich eine Magnetresonanztomographie (MRT) vom Kopf-Hals-Bereich gemacht. Das MRT eignet sich gut um Weichgewebe darzustellen, wodurch der Lymphknotenbefall besser beurteilt werden kann [58].

Um Fernmetastasen auszuschließen, wird abhängig vom regulären Streuungsmuster zunächst ein Thorax-CT und bei positiven Befund, ein Abdomen-CT durchgeführt [57].

In Düsseldorf hingegen wird eine Abdomen-Sonographie gegenüber dem Abdomen-CT favorisiert. Die Sonographie bringt die Vorteile, dass sowohl auf eine Gabe von Kontrastmitteln, die bei manchen Patienten eine allergische Reaktion auslösen, und auf eine zusätzliche Strahlenbelastung verzichtet werden kann. Ein Nachteil liegt jedoch in der Auswertung. Es gibt keine Standardauswertungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel bei einem CT und so korreliert der Befund stark mit der subjektiven Bewertung des behandelnden Arztes [58].

Bei sehr fortgeschrittenen Tumoren mit positiven Lymphknotenbefall und festgestellten Knochenbefall kann eine Szintigraphie (*bone scanning*), die den Knochenstoffwechsel veranschaulicht, einen besseren Überblick verschaffen [57].

Zum Ausschluss von synchronen Zweittumoren wird der obere Anteil der Luft- und Speiseröhre unter Anwendung einer Panendoskopie untersucht [59].

All diese Verfahren bilden die Grundlage für die Einschätzung des Ausmaßes der Tumorerkrankung, das sogenannte *Staging*.

Die internationale TNM- Klassifikation von der *Union internationale contre le cancer* (UICC) der malignen Tumoren dient als Maßstab für das *Staging* von Plattenepithelkarzinomen im Gesichts- und Kieferbereich (Tabelle 2-3).

Die T-Klassifikation gibt Auskunft über die maximale Tumorausdehnung und das Vorliegen einer Infiltration benachbarter Gewebe. Je ausgedehnter der Tumor ist, desto ungünstiger fällt die Prognose aus.

Die N-Klassifikation gibt, an wie groß die Ausdehnung der Lymphknotenmetastasen ist, sowie auf welcher Seite die Lymphknoten betroffen sind und ob einer oder mehrere. Auch hier gilt, je mehr Lymphknoten betroffen sind und je größer die Metastasen sind, desto ungünstiger fällt der Krankheitsverlauf aus.

Die M-Klassifikation zeigt an, ob Fernmetastasen vorhanden sind. Liegen Fernmetastasen vor, verschlechtert sich die Prognose ebenfalls [43].

T Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung bis 2 cm
T2	Tumorausdehnung 2-4 cm
T3	Größte Tumorausdehnung mehr als 4 cm <u>Lippe:</u> Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
T4a	<u>Mundhöhle:</u> Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	<u>Lippe und Mundhöhle:</u> Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
N Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen betroffen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, größte Ausdehnung bis 3 cm
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, Ausdehnung 3-6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, größte Ausdehnung bis 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphnoten, größte Ausdehnung bis 6 cm
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, größte Ausdehnung mehr als 6 cm
M (Fern-)Metastasen	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 2: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle und Lippe

Die R-Klassifikation für Tumoren im Mundbereich gibt Auskunft über das Vorhandensein eines Residualtumors (Tabelle 3).

R	Residualtumor
RX	Das Vorliegen eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 3: R-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle und der Lippe

Zusammenfassend gilt, je höher die Einteilung in die jeweiligen Klassifizierungen, desto schlechter der Krankheitsverlauf.

Die Tumorstadien fassen die einzelnen Einteilungen zusammen und geben so einen in Korrelation stehenden Gesamtüberblick (Tabelle 4).

Stadien	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IV C	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Die Tumorstadien nach UICC-Kriterien für Tumore der Mundhöhle und Lippe

Das *Staging* beeinflusst die Prognose und bestimmt die Therapieplanung [43].

1.2.5 Therapie und ihre Folgen

Das Ziel und damit gleichzeitig die größte Herausforderung der Krebstherapie liegt darin, eine hohe Heilungsrate unter Erhalt möglichst vieler vitaler Strukturen und Funktionen zu erreichen. Die Therapie richtet sich nach dem *Staging* (TNM, Lokalisation, Größe) und dem Allgemeinzustand des Patienten [60, 61].

Sie gliedert sich in folgende drei Behandlungsmöglichkeiten, die auch kombiniert zum Einsatz kommen können (Abbildung 4).

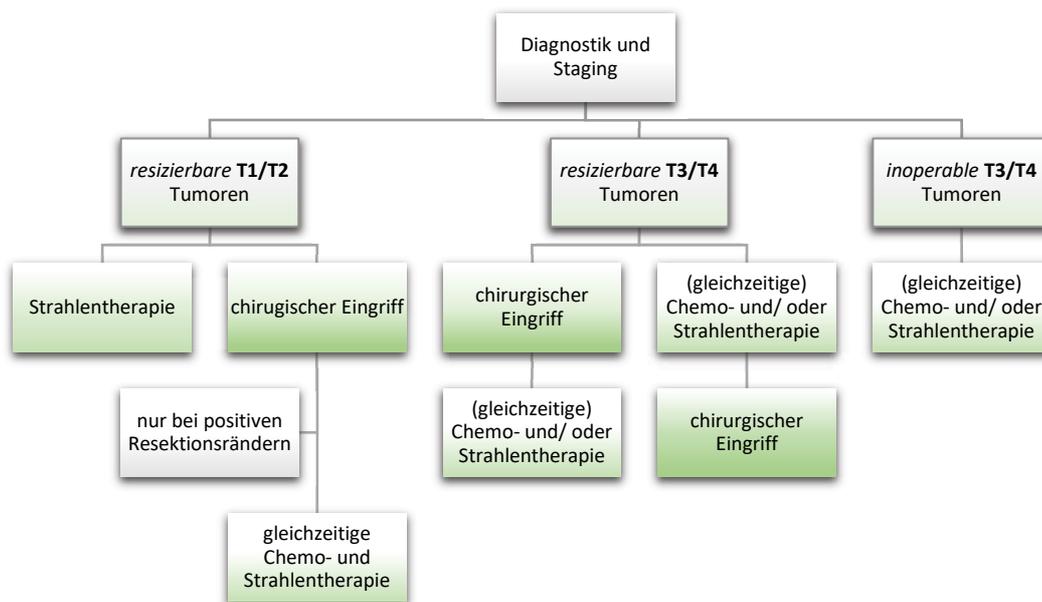


Abb. 4: **Mögliche Therapieabläufe in Abhängigkeit von der Diagnostik und dem Staging;** die Grünabstufungen verdeutlichen in Verbindung zum T-Stadium die unterschiedlichen Therapieformen und wann die gleichen Therapien in anderer Kombination Anwendung finden.

Die chirurgische Therapie wird unabhängig vom Tumorstadium eingesetzt, wenn es möglich ist, den Tumor unter Beibehaltung wesentlicher vitaler Strukturen zu entfernen.

Primär konzentriert sich der Fokus auf die komplette Entfernung des Tumors. Dazu entfernt der Operateur den Tumor mit einem ein Zentimeter breiten und klinisch unauffälligem Gewebesaum. Dieser Sicherheitsabstand ist in der Klinik nicht immer realisierbar, denn die Erhaltung vitaler Strukturen hat eine höhere Priorität.

Ob das Plattenepithelkarzinom vollständig reseziert wurde, kann erst nach einer histologischen Untersuchung bestätigt werden. Positive Resektionsränder, im Sinne von histologisch nachweisbaren Tumorzellen, korrelieren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von lokalen Rezidiven und senken dadurch die Überlebensrate [62, 63].

Die komplexe dreidimensionale Anatomie und Geometrie des Schädels erschweren das Erreichen eines Tumors in der Nähe von sensiblen Strukturen, weshalb das Ergebnis der Operation stark durch Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen und seiner Erfahrung bestimmt wird. Nach der ablativen Tumorchirurgie schließt sich die Rekonstruktion als weitere Herausforderung für den Operateur an [64].

Eine Rekonstruktion erfolgt bei Verlust von Funktionen und/oder Ästhetik des Patienten. Bei kleinen Weichgewebsdefekten werden in der Regel lokale muskuläre, bindegewebige Lappen genutzt und bei kleineren Defekten im Gaumen kommt eine Obturatorprothese zum Einsatz, die das Loch mit einem Pfropf verschließt und so der Prothese Halt gibt [65]. Abhängig vom Knochen-, Weichgewebs-, Hautverlust und Lokalisation werden große Defekte mit *free flaps* gedeckt. Für Zunge, Mundboden und Wange wird vorrangig der Radialislappen genutzt, dessen Entnahmestelle auf der Unterseite des Unterarmes liegt. Wohingegen sich der Fibulalappen besonders gut für Unterkieferrekonstruktionen eignet, denn der dazugehörige Knochen ähnelt in Länge, Aufbau und Dicke stark der Unterkieferspanne. Darüber hinaus eignet sich der Knochen sehr gut für das spätere Setzen von Implantaten, die dem Patienten das Kauen erneut möglich machen. Die Entnahmestelle befindet sich seitlich am Unterschenkel. Wahlweise können temporäre oder dauerhafte Titanplatten zur Wiederherstellung des Unterkiefers zum Einsatz kommen, die allerdings eine erhöhte Fraktur Anfälligkeit aufweisen. Als letzte Alternative besteht die Möglichkeit einen Scapulalappen zu nutzen [65-67]. Er eignet sich besonders bei komplexeren großen Rekonstruktionen und im vorderen Bereich des Unterkiefers, wenn nicht nur der Knochen sondern auch große Teile von Zunge und Mundboden entfernt wurden [68].

Mögliche Nebenwirkungen des Eingriffes schließen, neben allgemeinem Operationsrisiken, einen Verlust des Lappens, aufgrund mangelnder Durchblutung trotz Gefäßverbindung, und die Entstehung eines Trismus ein. Als Trismus wird die Reduzierung der Mundöffnung auf 35 mm bezeichnet, was die Essensaufnahme, die Mundhygiene, das Sprechen und die Versorgung mit einem Zahnersatz erschwert [66, 69].

Mit fortschreitender Technik verbessert sich auch der Bereich der 3D-Bildanalyse und der Computer assistierten Chirurgie. Sie bringen den Vorteil einer besseren dreidimensionalen Darstellung des Tumors im Gesichtsschädel, helfen somit bei der Planung der Resektion

und Rekonstruktion und unterstützen den Operateur nicht nur vor, sondern auch während des Eingriffes. Zwar gibt es noch keine ideale Software, die CT, MRT und Planungstools automatisch kombiniert, aber laut einer Studie von Rana et. al (2012) eignet sich das iPlan 3.0 von BrainLab derzeit am besten für einen computerassistierten Eingriff. Der Operateur kann sich mit Hilfe des Echtzeitanatomieplans gut orientieren und präziser, sowie minimalinvasiver arbeiten. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit den späteren Zahnersatz z.B. Implantate mit zu planen, die in der Nachsorge die Lebensqualität des Patienten verbessern [64].

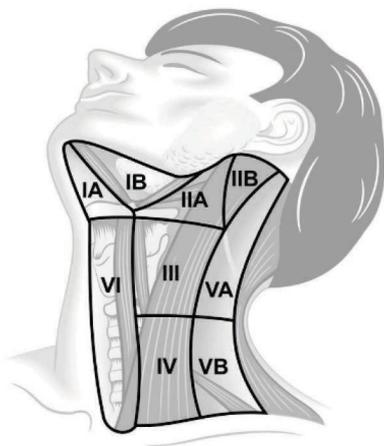


Abb. 5:
**Halslymphknoteneinteilung
nach Robbin [53]**

Abhängig vom N-Stadium bietet es sich an eine *Neck Dissection* (ND) begleitend zum chirurgischen Eingriff durchzuführen. Eine *Neck Dissection* umfasst die Ausräumung lymphatischer und teilweise nicht lymphatischer Strukturen im Halsbereich. Sie kann elektiv bei einem N0-Stadium oder kurativ ab einem Stadium größer N0 erfolgen.

Es gibt 4 verschiedene Formen: die radikale ND, die modifizierte radikale ND, die selektive ND und die erweiterte ND.

Bei der radikalen ND werden Level I bis V (Abbildung 5) zusammen mit dem N.accessorius, der V. Jugularis und dem M. sternocleidomastoideus ausgeräumt. Die modifizierte radikale ND unterscheidet sich dahingegen, dass hier eine oder mehrere nicht lymphatische Strukturen erhalten werden. Die selektive ND umfasst lediglich die Ausräumung der Level I bis III (Abbildung 4) beim Mundhöhlenkarzinom und bei der erweiterten ND werden zusätzlich zu radikalen Form weitere Lymphknotengruppen oder nicht lymphatische Strukturen, wie unter anderem der N. hypoglossus oder N. vagus entfernt [70, 71].

Halslymphknotenmetastasen sind entscheidend für lokale Rezidive und die Überlebensrate, weshalb lange Zeit die radikale ND, trotz ihrer ausgeprägten funktionellen und ästhetischen Einschränkungen für den Patienten, als Goldstandard galt. Mit zunehmenden Erkenntnissen in der Forschung, wie dass bei Mundhöhlenkarzinomen zunächst die Level I, II und III befallen werden und dass selbst bei fortgeschrittenen Tumorstadien die Level IV bis VI seltener betroffen sind, entwickelten sich weniger radikale

Formen der ND. Besonders bei N0-Stadien wird mittlerweile die selektive Lymphknotenausräumung favorisiert, denn sie minimiert die Morbidität bei vergleichbar hohen Rezidivfreiheiten [71-74].

Die Strahlentherapie kommt als alleinige Therapiemaßnahme bei T1/T2-Stadien mit N0 Status, bei nicht resektablen Tumoren und vor oder nach einer Operation zum Einsatz. Größtenteils wird sie durch eine gleichzeitige Chemotherapie (= *concurrent chemoradiotherapy*) unterstützt, womit die lokale Tumorkontrolle größer wird und die Überlebensrate steigt [75, 76].

Der Tumor wird mit radioaktiver Strahlung bestrahlt, die sich besonders stark auf teilungsaktives Gewebe auswirkt. Dabei richtet sich die Strahlung jedoch nicht selektiv gegen Tumorzellen, sondern kann jede Zelle im Körper zerstören. Aus diesem Grund werden Plattenepithelkarzinome mittlerweile auch mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) behandelt. Die Strahlung wird gezielt auf das Tumolvolumen ausgerichtet, während umliegende Gewebe ausgespart werden. Dies ermöglicht es, höhere Dosen im Tumorbereich bei niedrigen Dosen in der Umgebung zu applizieren, wodurch sich besonders die späten Nebenwirkungen reduzieren lassen [60, 77, 78].

Schon ab Dosen von 10 bis 20 Gray kommt es zur akuten Mundtrockenheit und Schleimhautentzündungen [79]. Ab 60 Gray treten permanente Schäden, wie die Fibrosierung (Verhärtung) des Gewebes, Speicheldrüsenveränderungen und Osteoradionekrosen auf [79]. Bei der Mundschleimhautentzündung kommt es zu einer vom Brennen begleitenden Rötung, die sich bis in eine ulzerative Veränderung entwickeln kann. Sie ist aufgrund ihrer Schmerzhaftigkeit stark belastend. Je nach Ausprägung kommt es zu einer Essensintoleranz [79, 80].

Mittlerweile hat sich nicht nur die Art der Bestrahlung, sondern auch der Plan bezüglich der Dauer und der Dosis für jeden Tag geändert. Der beschleunigte Therapieplan (*accelerated radiotherapy*) verkürzt die Intervalle der Strahlenbehandlung, wodurch die Tumorrepopulation reduziert und die Überlebensrate erhöht wird. Bei der hyperfraktionierten Strahlentherapie wird der Tumor, statt einmal mit einer Dosis, zwei- bis dreimal mit geringeren Dosen täglich bestrahlt, infolgedessen sich die Spätfolgen reduzieren [60].

Die Chemotherapie wird alleine oder (gleichzeitig) mit einer Strahlentherapie bei inoperablen T3/T4 Stadien oder bei rezidierbaren T3/T4 Stadien vor/ nach der Operation durchgeführt. Ansonsten wird sie bei T1/T2 Stadien unterstützend nach einem chirurgischen Eingriff mit positiven Resektionsrändern eingesetzt [60, 81, 82].

Eine gleichzeitige Chemoradiotherapie ist einerseits effektiver als eine alleinige Strahlentherapie, andererseits für den Patienten toxischer. Sie bringt den größten Vorteil, wenn sich die Lymphknotenmetastasen extrakapsulär ausbreiten und nach einem chirurgischen Eingriff mit positiven Resektionsrändern [60].

Die Medikamente setzen sich aus Substanzen, wie 5-Fluoruracil, Methotrexat und Cisplatin zusammen, die entweder in die DNA-Synthese eingreifen, die DNA direkt schädigen oder die Zellteilung verhindern. Da es sich bei Tumorzellen um körpereigene, entartete Zellen handelt, greifen diese Medikamente auch gesunde Zellen an, wodurch sich ein heterogenes, den gesamten Körper betreffendes Spektrum an Nebenwirkungen und Spätfolgen ergibt. Aufzuzählen wären unter anderem hämatologische Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) und nicht hämatologische Nebenwirkungen, die den Körper (Erbrechen, Durchfall, Lungenfibrose) und den Mundbereich (Mundtrockenheit, Mukositis, Fibrose, Geschmacksstörungen) betreffen [79, 81].

Unabhängig von der Therapiewahl und -kombination treten während und nach der Behandlung somatische, funktionelle, sowie ästhetische Einschränkungen auf, die den Patienten unterschiedlich stark beeinflussen. In der Nachsorge werden den Patienten die nötige Unterstützung und Behandlungsmöglichkeiten zur Bewältigung der Therapiefolgen geboten.

1.2.6 Nachsorge

Folglich zählen zu den Zielen der Nachsorge zum einen die Früherkennung und Behandlung von Zweittumoren, Rezidiven und Metastasen, zum anderen die physische und psychische Unterstützung, die Krankheit mit ihren Folgen zu verarbeiten und die Beurteilung der Therapieergebnisse [83].

Im ersten und zweiten Jahr werden die Patienten engmaschig kontrolliert und stellen sich in einem Intervall von drei Monaten zur ambulanten Untersuchung vor. Ab dem dritten bis zum fünften Jahr weitet sich der Zeitraum auf alle sechs Monate aus. Nach fünf Jahren

folgen ausschließlich übliche Routinefrüherkennungsmaßnahmen. Diese Intervalle werden gemäß der allgemeinen S3-Leitlinie vorgegeben, können aber von Klinik zu Klinik leicht variieren [43].

Am Universitätsklinikum in Düsseldorf werden alle Patienten beim Nachsorgetermin in der Ambulanz der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in einem ersten Schritt nach ihrem Befinden gefragt. Es wird abgeklärt, ob der Patient eine Gewichtsabnahme oder Veränderungen im Mundbereich wahrgenommen hat und ob er unter Beschwerden, wie Nachtschweiß, leidet. So können mögliche erste Anzeichen für ein Rezidiv schnell festgestellt werden. Anschließend erfolgt die visuelle und palpatorische Inspektion der Mundhöhle und des Kopf-Hals-Bereichs. Zum Schluss erfolgt abhängig vom Termin und festgelegtem Intervall eine Sonographie oder ein CT zum Ausschluss von symptomlosen Rezidiven, Zweittumoren und (Fern-)Metastasen.

Die zunächst sehr kurz gehaltenen Intervallabstände lassen sich dadurch erklären, dass ein erhöhtes Risiko für einen Zweittumor von 7-30% in den ersten zwei Jahren vorliegt [84, 85]. Nach drei bis fünf Jahren treten sie kaum noch auf [83, 85]. Weiterhin sind die Regelmäßigkeit und lange Zeitspanne der Nachsorge für eine umfassende Rehabilitation des Patienten unerlässlich. Dabei spielen besonders die durch die Therapie bedingten physischen Kompromittierungen und Mutilationen, die häufig mit psychischer Belastung des Patienten assoziiert sind, eine wichtige Rolle [83, 84].

1.3 Lebensqualität

Als Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung hat der Begriff „Lebensqualität“ (LQ) seinen Ursprung in den siebziger Jahren und stammt aus der Sozialwissenschaft, bis er mit Beginn der 1980er Jahre auch in der Medizin, als Bewertungskriterium für den Erfolg einer Behandlung, Verwendung fand. Davor galten allein objektive somatische Kriterien (z.B. Rezidivfreiheit, Überlebenszeit und Toxizität) als relevant [86, 87]. Im Auftrag der WHO versuchten zahlreiche Wissenschaftler Lebensqualität zu Beginn als eine Maßzahl zusammenzufassen, was jedoch, bedingt durch den multidimensionalen Charakter, keinesfalls sinnvoll erschien. Somit rückte der Fokus der Forschung auf die Entwicklung von multidimensionalen Erhebungsmethoden [86, 88]. Radoschewski (2000) liefert zum Beispiel eine Übersicht diverser, valider, internationaler Fragebögen und Skalen zur Erhebung der Lebensqualität. Hieraus lässt sich ableiten, dass durch zunehmende

Operationalisierung kürzere und genauere Fragebögen entstanden sind. Die Entwicklung weiterer Fragebögen ist jedoch weiterhin von Bemühungen um eine höhere Praktikabilität (ökonomischer) unter möglichst weitgehender Beibehaltung ihrer psychometrischen Gütequalität (Validität und Reliabilität) und ihrer breiten Einsetzbarkeit geprägt [89].

Mit fortschreitender Zeit und durch die forschungsbedingte Zunahme der Erkenntnisse, sowie der Aufdeckung von Zusammenhängen, wird Lebensqualität durch die WHO allgemeingültig als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen“ definiert. „Es handelt sich um ein breites Konzept, das auf komplexe Art und Weise von der physischen Gesundheit, dem psychischen Zustand, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Kontakten und der Beziehung zu den hervorstechenden Merkmalen der Umwelt der Person beeinflusst wird“ [90].

Angesichts dieser relativ komplexen und abstrakten Definition von LQ, wird im Kontext dieser Doktorarbeit das Konstrukt hinter dem Begriff Lebensqualität genauer beleuchtet und verständlicher dargestellt. Die Grundlage dafür bildet das Konzept von Averbeck und ihrem Forschungsteam, die anhand dessen die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL) entwickelten und somit eine weitere Möglichkeit zur Operationalisierung des Konstruktes LQ geschaffen haben [91].

In diesem Zusammenhang ist Lebensqualität somit ein übergeordnetes, integrierendes Konstrukt, welches komplex, vielschichtig und aus aufeinander bezogenen Einzelementen besteht. Sie unterliegt einem ständigen personenabhängigen zeitlichen Wandel. Diese zeitliche Komponente setzt sich dabei aus folgenden drei Teilen zusammen: der aktuellen Stimmung, die sich kurzfristig verändert; der Grundstimmung, welche über einen mittelfristigen Zeitraum stabil ist und der Lebensorientierung/-erfahrung, die über einen langfristigen Zeitraum beständig ist. Sie beeinflussen sich gegenseitig und wirken auf die Lebensqualität (Abbildung 6).

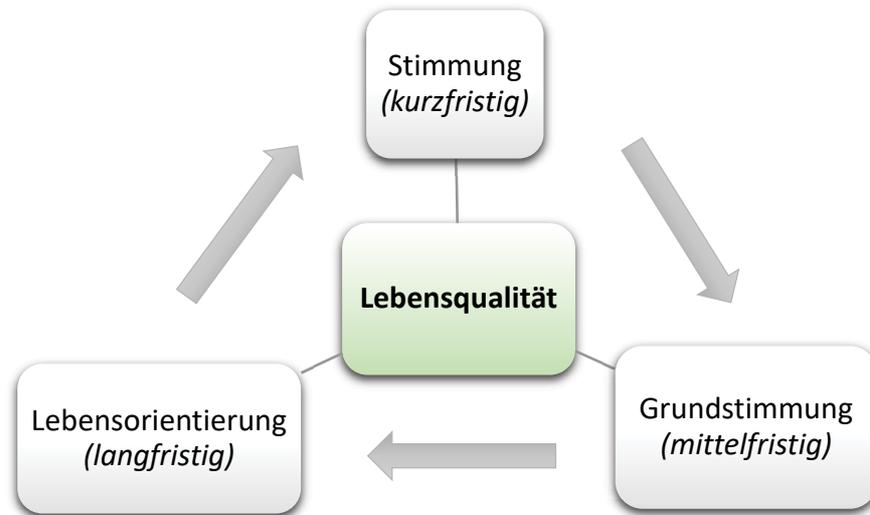


Abb. 6: **Die zeitabhängigen Komponenten und ihr Einfluss auf die Lebensqualität**; die Linien stellen den Einfluss der drei zeitabhängigen Komponenten auf die LQ und die Pfeile ihre gegenseitige Beeinflussung dar.

Abgesehen von der zeitlichen Komponente nehmen weitere divergente Elemente Einfluss auf die Lebensqualität. Hierzu zählen soziale Voraussetzungen (Beschaffenheit des sozialen Umfelds), ökonomische Bedingungen, Lebenssituation, die objektive somatische Situation (Rezidiv- und körperliche Beschwerdefreiheit), der kulturelle Hintergrund und Funktionseinschränkungen. Wie groß und wie stark der Einfluss der jeweiligen Elemente ist, wird durch die Wahrnehmung des Patienten entschieden. Erst durch sie wird ein Ereignis, wie die Tumorerkrankung, als Bedrohung, Verlust, Schädigung oder Herausforderung bewertet und entwickelt sich zu einer Belastung [87].

Dieser Prozess der Wahrnehmung und Beurteilung einer Situation stützt sich auf ein psychologisches Stressbewältigungs-Modell, das zuerst 1866 von Lazarus beschrieben und im Laufe der Zeit weiterentwickelt wurde. Nach Lazarus wird eine Situation, in dieser Doktorarbeit die Diagnose PEC, in drei Stufen bewertet. Bei der ersten Bewertung wird beurteilt, ob eine Situation positiv, irrelevant oder potentiell gefährlich (Stress auslösend) ist. Entspricht die Situation dem letzten Fall, kann sie, wie oben beschrieben, als Bedrohung, Verlust, Schädigung oder Herausforderung angesehen werden. Im zweiten Schritt wird überprüft, ob die zur Verfügung stehenden Ressourcen bei der Bewältigung des Problems helfen. Ressourcen entsprechen in diesem Fall schützende oder fördernde Kompetenzen und Handlungsmöglichkeiten einer Person.

Wenn die Ressourcen nicht ausreichen, wird eine Stressreaktion ausgelöst. Woraufhin der Betroffene zwischen verschiedene Strategien zur Bewältigung der schwierigen Situation wählen kann. Welche Bewältigungsstrategie ausgesucht wird, hängt von der Situation, Erfahrungen und der Persönlichkeit des Betroffenen ab. Nach Anwendung einer Strategie wird im letzten Schritt die schwierige Situation neu bewertet und im besten Fall nicht mehr als Bedrohung, sondern Herausforderung angesehen [92-94].

Für die Messung der Lebensqualität bedeutet das, dass die objektiven somatischen und objektiven sozialen Bedingungen erst durch den individuellen Wahrnehmungsfilter ihre Bedeutung als Stressoren oder Entlastungsfaktoren gewinnen. Jeder Patient muss seine vorhandenen Ressourcen und deren Anwendung selbst einschätzen, wodurch sich unterschiedliche Möglichkeiten zur Bewältigung der schwierigen Situation (z.B.: Tumorerkrankung) ergeben, die ihrerseits Einfluss auf die Lebensqualität nehmen (Abbildung 7) [87, 92].

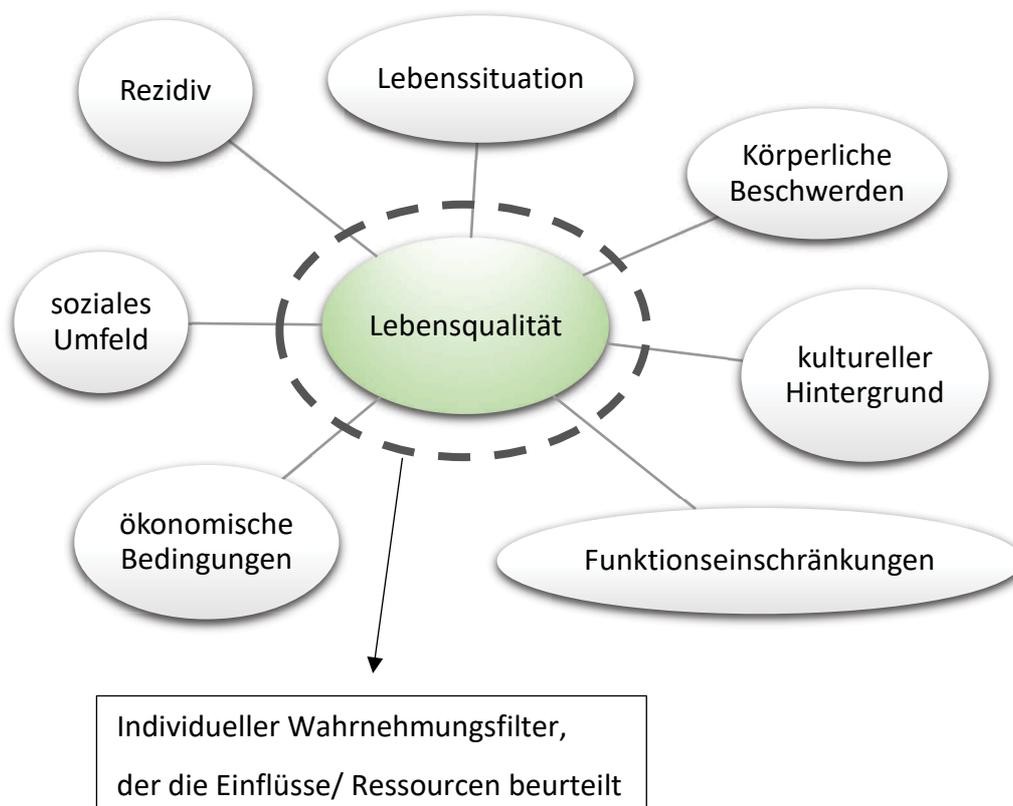


Abb. 7: **Lebensqualität als Konstrukt mit ihren Einzelementen**; die Linien entsprechen dem Einfluss der verschiedenen Elemente auf die LQ, wie groß dieser Einfluss ist und ob er sich positiv oder negativ auswirkt, wird durch den individuellen Wahrnehmungsfilter des Patienten entschieden.

Die Diagnosestellung sowie die sich anschließenden Therapie- und Nachsorgemaßnahmen korrelieren bei einer Vielzahl von Patienten mit starken psychosozialen Belastungen. Insgesamt konnten eine Vielzahl von Studien bei ca. 40% aller Krebspatienten eine psychische Belastung und den Bedarf einer psychoonkologischen Unterstützung aufzeigen [95-98]. Anders ausgedrückt, erkrankten rund dreiviertel aller Tumorpatienten an einer Depression, Angst- oder Anpassungsstörung.

Ein hohes Level von psychischer Belastung hängt mit einer negativen Lebensqualität zusammen und diese nimmt ihrerseits Einfluss auf den generellen Gesundheitsstatus des Patienten [95, 96]. Aus diesem Grund sind eine möglichst frühzeitige Erkennung und Intervention beim Auftreten von psychischen Belastungen sinnvoll.

Für die Erkennung erster Anzeichen eignen sich am besten Screening-Verfahren. Sie helfen dabei Krebspatienten, die ihre Emotionen gegenüber dem Arzt nicht verbalisieren können, richtig zu befunden und anschließend die entsprechenden psychoonkologischen Interventionen einzuleiten [95, 99]. Zugleich unterstützen Screenings die behandelnden Ärzte, denn für jeden Patienten können im Klinikalltag oft nur sechs bis elf Minuten Zeit zur Verfügung gestellt werden, in der eine psychologische Untersuchung jedoch unmöglich ist. Darüber hinaus sind viele Ärzte in diesem Feld nicht ausreichend ausgebildet. Eine Studie von Rana et al. (2016) untersuchte das Wissen von Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen über Lebensqualität mit den Schwerpunkten, was ihrer Meinung nach Lebensqualität beeinflusst und inwiefern sie die Lebensqualität ihrer Patienten einschätzen können. Dabei konnte herausgearbeitet werden, dass Ärzte dem Einfluss von Funktionseinschränkungen eine hohe Bedeutung zu steuern [100]. Sie gewichteten die möglichen Funktionseinschränkungen anders als ihre Patienten, weil sie das gesamtmögliche Ausmaß kennen, wohingegen sich der Patient nur auf seine eigenen Erfahrungen stützen kann [101]. Für ihn spielen die Ästhetik und Reintegration in das alltägliche Leben eine wichtigere Rolle, so dass selbst kleinere Veränderungen einen entscheidenden Einschnitt in die Lebensqualität darstellen können.

Trotz dieser augenscheinlichen Diskrepanz zwischen Selbsteinschätzung und Fremdeinschätzung, konnten die Ärzte die Lebensqualität der Patienten gut einschätzen [95, 100]. Dementsprechend erscheint es sinnvoll, den Einfluss und das Ausmaß des Einflusses von klinischen Faktoren auf die Lebensqualität noch weiterführend zu validieren.

1.4 Arbeitshypothesen

Vor dem oben dargestellten Hintergrund, dass die Tumorerkrankung einen starken, überwiegend negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten nimmt und die LQ den Gesundheitsstatus/-verlauf entscheidend prägt, sollte das Konstrukt LQ mit seinen zahlreichen Einflussfaktoren weiter untersucht werden.

Besonders unter Berücksichtigung des interessanten Aspekts, dass Ärzte, trotz divergierender Beurteilungskriterien (Fokus auf klinische Faktoren) die Lebensqualität ihrer Patienten gut einschätzen können, wird die Frage aufgeworfen, welchen Einfluss nehmen klinischen Faktoren auf die Lebensqualität? Besitzen sie eine prädiktive Aussagekraft oder überwiegen die Einflüsse von Faktoren, wie der Persönlichkeit, auf die Lebensqualität?

Der Einfluss von klinischen Faktoren auf das Konstrukt Lebensqualität wurde bei einer Vielzahl von internationalen Studien mit dem Fokus auf Patienten mit Krebs im Gesichts- und Kieferbereich bestätigt [102-104]. Aber aufgrund der enormen Anzahl an klinischen Faktoren ist es nicht möglich, alle Komponenten gleichzeitig zu betrachten, weshalb eine Zerlegung in Einzelkomponenten am sinnvollsten erscheint. Abhängig von der Studie zeichnen sich so unterschiedliche Schwerpunkte ab. Beispielhaft sei eine klinische Studie von Velduhis et. al (2016) genannt, die den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und einer Magensonde, der Tumorlokalisation, dem Tumorstadium und der Therapiewahl untersuchte [105].

Die Schwerpunkte dieser Doktorarbeit orientieren sich am heterogenen Studienspektrum und Faktoren, die in einem engen Zusammenhang mit der Grundtherapie (Resektion) des Plattenepithelkarzinoms stehen.

Im Folgenden wäre das zum einen die TNM-Klassifikation, die eine entscheidende Rolle für die Therapiewahl spielt und Aufschluss über das Ausmaß der Tumorerkrankung gibt. Also ein klinischer Faktor, der der Grundvoraussetzung entspricht und bei dem bereits ein positiver Zusammenhang zwischen einem fortgeschrittenem Tumorstadium und ein schlechteren LQ aufgedeckt werden konnte [106]. Dementsprechend lautet H_1 : Je höher die Einstufung des Tumors in der TNM-Klassifikation, desto geringer die LQ.

Zusammen mit der TNM-Klassifikation entscheidet die Tumorlokalisation, wie und ob operiert werden kann. Kann der Patient seine Zunge behalten; verliert er auf einer Seite das Gefühl in der Unterlippe und Zunge; wie groß wird der extraoral zu deckende Defekt werden? Diese Fragen sollten den Patienten im späteren Verlauf bezüglich sozialer

Interaktionen und Eigenwahrnehmung beeinflussen, aber aktuelle Studien, wie zum Beispiel von Rana et al. (2015), konnten keinen Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Lebensqualität des Patienten aufdecken [107]. Folglich heißt **H₂**: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der LQ.

Im Verlauf der Datenerhebung zeigte sich ein großes Spektrum bezüglich der Lokalisation der Tumoren und eine heterogene Verteilung mit Fokus auf die allgemeingültigen häufigsten Entstehungsorte. Aus diesem Grund erschien eine Aggregation, sowie eine Auswertung bezüglich der extremen Gruppen interessant und führte zur Aufstellung von **H_{2a}**: Es gibt einen Zusammenhang zwischen den häufigsten Tumorlokalisationen und der Lebensqualität.

Im Rahmen der Tumorentfernung ergeben sich abhängig vom Stadium und der Lokalisation verschiedene Behandlungsoptionen. Reicht ein lokaler Lappen oder muss auf einen mikrovaskulären freien Lappen ausgewichen werden? Muss der Unterkiefer rekonstruiert werden? Welche Form der *Neck Dissection*? Verschiedene Studien konnte vor dem Hintergrund dieser Fragen vielfältige Einflüsse auf die LQ evaluieren.

Im Folgenden wären das, dass es eine positive Korrelation zwischen einer radikaleren ND und einer schlechteren LQ gibt, dass die LQ bei Verwendung von mikrovaskulären freien Lappen und bei Unterkieferrekonstruktionen bei Verwendung eines Fibulalappens inklusive autologen Knochens besser ist, sowie dass eine Beeinflussung der LQ durch Funktionseinschränkungen stattfindet [108-111].

Folglich lassen sich **H₃**: Je radikaler die *Neck Dissection*, desto geringer die selbstberichtete LQ der Patienten, **H₄**: Die LQ unterscheidet sich in Abhängigkeit vom gewählten Lappen zur Rekonstruktion und **H₅**: Die Wahl eines autologen Knochens zur Unterkieferrekonstruktion beeinflusst die LQ, ableiten.

Im Bezug zur Art der *Neck Dissection* eröffnet sich während der Datenerhebung die Frage, ob nicht nur die Art mit der Lebensqualität zusammenhängt, sondern auch die Anzahl der operierten Seiten eine Rolle einnimmt. Schließlich bedeutet eine beidseitige Operation ein größeres Wundgebiet und mögliche Funktionseinschränkungen auf mehr als einer Seite. Somit lautet **H_{3a}**: Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der operierten Seiten bei einer *Neck Dissection* und der Lebensqualität.

Zum Schluss fällt bei Betrachtung des aktuellen Forschungsstandes auf, dass zwar eine Vielzahl von Studien den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der

LQ untersuchten, aber der Hauptteil ein Patientenkollektiv umfasst, welches sich nur aus Brustkrebspatienten zusammensetzt. Allerdings bestätigt sich hier ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und einer schlechteren LQ [112-114].

Publikationen mit dem Fokus auf Krebs im Gesichts- und Kieferbereich befassen sich einzig mit der Angst vor einem Rezidiv und ihrem negativen Einfluss auf die LQ, weswegen es umso interessanter erscheint das vorhandene Patientenkollektiv auf das tatsächliche Vorhandensein eines Rezidivs und dessen Zusammenhang mit der LQ zu untersuchen, weshalb die vorletzte Hypothese, **H₆**: Das Auftreten eines Rezidivs beeinflusst die LQ, lautet.

Neben den klinischen Faktoren gibt es noch einen Einflussfaktor auf die Lebensqualität, dessen Vorhandensein jedem bewusst ist, aber dessen Gewichtung im Konstrukt oft nicht kritisch genug hinterfragt oder im Studiendesign berücksichtigt wird. Die Lebensqualität hängt vom jeweiligen Menschen ab und Menschen verändern sich im Laufe der Zeit durch ihre gesammelten Erfahrungen, sowie durch ihr Umfeld. Somit ist Lebensqualität etwas dynamisches und kann zum Beispiel kurzfristig durch die aktuelle Stimmung oder bestimmte Behandlungszeitpunkte mit spezifischen Konfrontationen beeinflusst werden [86, 91, 115]. Deshalb heißt die letzte Hypothese **H₇**: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Zeit und der Lebensqualität.

Abschließend folgt eine chronologische Auflistung aller Arbeitshypothesen:

H₁: Je höher die Einstufung des Tumors in der TNM-Klassifikation, desto geringer die LQ.

H₂: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der LQ.

H_{2a}: Es gibt einen Zusammenhang zwischen den häufigsten Tumorlokalisationen und der Lebensqualität.

H₃: Je radikaler die *Neck Dissection*, desto geringer die selbstberichtete LQ der Patienten.

H_{3a}: Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der operierten Seiten bei einer *Neck Dissection* und der Lebensqualität.

H₄: Die LQ unterscheidet sich in Abhängigkeit vom gewählten Lappen zur Rekonstruktion

H₅: Die Wahl eines autologen Knochens zur Unterkieferrekonstruktion beeinflusst die LQ.

H₆: Das Auftreten eines Rezidivs beeinflusst die LQ.

H₇: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Zeit und der Lebensqualität.

2 Material und Methode

Die durchgeführte prospektive, klinische Studie wurde mit samt ihrer verwendeten Materialien durch das Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit der Studiennummer 6134R (Registrierungs-ID: 2017094446) genehmigt.

2.1 Messinstrumente

Im Folgenden werden die verwendeten Messinstrumente vorgestellt.

Für die Erfassung der Lebensqualität gibt es unterschiedliche Herangehensweisen. Eine Möglichkeit wäre ein Leitfadeninterview oder einen eigenen Fragebogen zu entwickeln, was jedoch einige Herausforderungen und ein anderes Studiendesign nach sich ziehen würde. Das neu entwickelte Messinstrument müsste in einem ersten Schritt validiert und zum Beispiel mit einer Normstichprobe verglichen werden. Weiterhin würde sich die Auswertbarkeit als schwieriger erweisen und sich die Ergebnisse schlechter mit anderen Studien vergleichen lassen. Aus diesem Grund wurde schließlich ein standardisierter Fragebogen ausgewählt.

Alle Fragebögen, sowie andere wissenschaftlichen Messmethoden, werden mit Hilfe bestimmter psychometrischer Gütekriterien evaluiert. Diese Gütekriterien entsprechen Qualitätskriterien, die eine korrekte und reproduzierbare wissenschaftliche Arbeit ermöglichen. Hierbei werden Haupt- von Nebengütekriterien unterschieden.

Zu den Hauptgütekriterien zählen die Objektivität, die Reliabilität und die Validität.

Die Objektivität ist ein Maß für die Unabhängigkeit der Ergebnisse von äußeren Einflüssen, wie zum Beispiel dem Untersucher oder der Untersuchungssituation. Bei allen Fragebögen ist durch standardisierte Instruktionen, Auswertungsmöglichkeiten und Vorgaben zur Interpretation eine vergleichbar hohe Objektivität gegeben.

Die Reliabilität entspricht der Zuverlässigkeit und gibt Auskunft über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Stabilität, Konsistenz, Äquivalenz). Ein gut vergleichbares Maß für die interne Konsistenz stellt Cronbachs α dar. Es gibt das Verhältnis der beobachteten Varianz (erhobene Werte) zur Varianz der wahren Testwerte (ohne Messfehler) an. Bei einem zuverlässigem Testverfahren treten in einem geringen Maße

Messfehler auf, die unter anderem durch Stimmung, Reihenfolge der Fragen oder Testdurchführung bedingt sein können, und die wahren Testwerte korrelieren mit den beobachteten Werten. Ein Cronbachs α ab 0,7 ist akzeptabel und ab 0,8 gut.

Die Validität ist gleichzusetzen mit der Genauigkeit eines Verfahrens und beurteilt, ob das zumessende Merkmal (Lebensqualität) auch wirklich gemessen wird und ob abhängig vom Testergebnis eine diagnostische Entscheidung getroffen werden kann.

Die Nebengütekriterien setzen sich unter anderem aus Akzeptanz, Testfairness, Testökonomie, Normierung und Vergleichbarkeit zusammen. Mit anderen Worten bedeutet es, ob subjektive Meinungen oder gesellschaftspolitische Überzeugungen gegen den Test angeführt werden können; ob es keine Benachteiligung bestimmter Personengruppen z.B. nach Geschlecht, Alter oder Glaubensansicht, gibt; ob der Nutzenaufwand des Verfahrens im Verhältnis zum tatsächlichen Nutzen steht; ob die individuellen Ergebnisse repräsentativ für einer Vergleichsgruppe stehen können und ob genügend andere Testverfahren mit demselben Themenbereich vorhanden sind.

Mit Hilfe der oben beschriebenen Gütekriterien wird im folgenden Kapitel der ausgewählte Fragebogen beurteilt und kurz mit zwei alternativen, verbreiteten Fragebögen verglichen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit liegt der Fokus dabei auf den Hauptgütekriterien und dem Konstrukt der Lebensqualität auf dem die Fragebögen aufbauen.

2.1.1 Die SEL (Skalen zur Erfassung der Lebensqualität)

Die SEL (Skalen zur Erfassung der Lebensqualität) von Averbeck et. al (1997) wurden auf Grundlage ihrer Gütekriterien und vorliegenden Erfahrungen anderer Forscher im Einsatz mit Patienten zum Thema Lebensqualität ausgewählt [91]. Die interne Konsistenz der gesamten SEL liegt zwischen einem Cronbachs $\alpha= 0,89$ bis $\alpha= 0,92$. Für die einzelnen Subskalen variiert Cronbachs α von 0,69 bis 0,77.

Ihr Konzept basiert auf der Auffassung von Lebensqualität als Konstrukt mit drei Dimensionen. Die Erste umfasst den Inhalt, welcher sich aus körperlichen, sozialen und kognitiv-emotionalen Bereichen zusammensetzt. Die zweite Dimension bezieht den subjektiven Relevanzgrad, der sich abhängig von der Betrachtungsperspektive gestaltet, ein. Hierbei wird zwischen objektiv existierenden und subjektiv interpretierten

Gegebenheiten unterschieden. Die letzte Dimension beschreibt die Zeit, die in eine kurzfristige, mittelfristige und langfristige Spanne unterteilt wird.

Dadurch ergeben sich im Fragebogen sieben Bereiche (Tabelle 5), welche nach zeitlichen Gesichtspunkten und verschiedenen subjektiven Relevanzgraden differenziert werden. In der genutzten Kurzform besteht die SEL aus 28 Items mit einer offenen Frage am Schluss und nimmt fünf bis zehn min Zeit zum Ausfüllen in Anspruch. Die SEL nutzt eine fünf stufige Likert-Skala für die Selbsteinschätzung des Patienten. Inhaltlich erfasst sie nicht nur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern Lebensqualität, die unabhängig von der Tumorlokalisation den gesamten Körper betrifft.

Der UW-QoL (*University of Washington – Quality of Life*) – Fragebogen von Hassan et al. (1993) wird international häufig verwendet [116]. Eine Studie mit über 500 Kopf-Hals-Krebspatienten, die mit dem Fragebogen befragt wurden, lieferte eine gute interne Konsistenz in einem Bereich von Cronbach's $\alpha = 0,78$ und $\alpha = 0,87$. Weiterhin zeigte der Fragebogen in dieser Population eine gute Reproduzierbarkeit, Verlässlichkeit und Genauigkeit auf [117].

Die Fragen fokussieren sich auf mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, speziell bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Er enthält 14 Bereiche (Tabelle 5) und am Ende drei offene Fragen. Sie beziehen sich auf folgende Aspekte: derzeitiges Gefühl des Patienten im Vergleich zu vor der Behandlung, seine krankheitsbezogene Lebensqualität und seine allgemeine Lebensqualität. Schließlich soll der Patient, die für ihn wichtigsten drei Dimension ankreuzen. Insgesamt besteht die Version 4.1 aus 18 Items, die der Patient in vier bis sechs Minuten beantworten kann. Die Selbsteinschätzungsmethode mittels Skalen ist auch hier Mittel der Wahl. Die zeitliche Dimension umfasst ausschließlich den Zeitraum von einer Woche.

Das OHIP (*Oral Health Impact Profile*) von Slade et al. (1994) gehört ebenfalls zu den international am weitesten verbreiteten Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität [118]. Die Inhalts- und Konstruktvalidität, sowie die interne Übereinstimmung sind als gut zu bewerten. Die interne Konsistenz der Bereiche liegt zwischen Cronbachs $\alpha = 0,74$ und $\alpha = 0,96$, was für eine hohe Verlässlichkeit und gute Replizierbarkeit der Messergebnisse spricht [118].

Inhaltlich konzentriert es sich auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen mit besonderem Augenmerk auf das stomatognathe System.

Sein Inhalt umfasst sieben Bereiche (Tabelle 5). Die Kurzversion besteht aus 14 Items für deren Beantwortung der Patient circa zwei bis drei Minuten braucht. Mit Hilfe von fünf stufigen Likert-Skalen können die Patienten sich selbst einschätzen. Die zeitliche Dimension beschränkt sich auf einen Monat.

SEL (Averbeck et al.) Bereiche:	UW-QoL (Hassan et al.) Bereiche:	OHIP (Slade et al.) Bereiche:
(aktuelle) Stimmung	Schmerz	Funktionelle Einschränkungen
objektive körperliche Beschwerden	Erscheinung	Physische Schmerzen
objektives soziales Umfeld	Aktivität	Psychisches Unwohlsein/Unbehagen
Subjektive körperliche Verfassung	Erholung	Physische Beeinträchtigung
Grundstimmung/Erlebnistönung	Schlucken	Psychische Beeinträchtigung
subjektives soziales Umfeld	Kauen	Soziale Beeinträchtigung
Lebensorientierung	Sprechen	Benachteiligung/Behinderung
	Schulter	
	Geschmack	
	Speichel	
	Stimmung	
	Ängste	
	Intimität	
	Angst vor einem Rezidiv	

Tabelle 5: Darstellung der einzelnen Bereiche von der SEL, dem UW-QoL und dem OHIP

Im Vergleich mit den oben aufgeführten Fragebögen (UW-QoL-Fragebogen und OHIP) überwiegen die Vorteile der SEL.

Zwar nutzen alle Fragebögen die Methode der Selbsteinschätzung des Patienten mittels Skalen, aber nur die SEL und der UW-QoL-Fragebogen stellen am Ende eine offene Frage bzw. allgemeine Frage zur Lebensqualität. Diese Frage bietet Einsicht in die subjektive Empfindung des Patienten, die sich unter Umständen von der Auswertung des Fragebogens unterscheiden kann. Dies wiederum unterstützt die Ansicht, dass Lebensqualität individuell empfunden wird und die Fragebögen nur einen Versuch darstellen, diese zu messen und zu bewerten.

Weiterhin sind der UW-QoL-Fragebogen und das OHIP in ihrer Kurzform um zehn und 14 Items kürzer und beziehen sich inhaltlich nur auf Einschränkungen, die den

Mundgesichtsbereich betreffen. Besonders der OHIP konzentriert sich deutlich auf zahnbezogene Einschränkungen. Dies bringt einerseits den Vorteil, dass spezifischer ausgewertet und verglichen werden kann, andererseits wird dabei außer Acht gelassen, dass eine Tumorerkrankung nicht nur die betroffene Stelle und nähere Umgebung betrifft, sondern durch die Nebenwirkungen der Therapie den ganzen Körper beeinträchtigt.

Der letzte Nachteil der beiden Fragebögen liegt in ihrer zeitlichen Begrenzung. Die Fragen des UW-QoL-Fragebogens beziehen sich nur auf die letzte Woche und die des OHIP nur auf den letzten Monat, wodurch die Lebensqualität eines Patienten nur als Momentaufnahme oder nur im Vergleich mit anderen Patienten zu anderen Zeitpunkten ausgewertet werden kann. Das widerspricht allerdings dem zeitlich dynamischen Aspekt der Lebensqualität, der beeinflusst wird durch die tagesabhängige Stimmung (kurzfristig), die Grundstimmung (mittelfristig) und die Lebensorientierung (langfristig).

Abschließend sind in den Tabellen 6 bis 8 ein paar Beispielitems aufgelistet, die die oben beschriebenen Vor- und Nachteile der jeweiligen Fragebögen repräsentieren und dem besseren Verständnis der Fragebögen dienen.

Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL) – Beispielitems

Die Stimmung des heutigen Tages:

1. entspannt

Ich habe Beschwerden oder beobachte Veränderungen ...

7. mit Körperregulation und Körperfunktion

(z.B. Fieber, Schüttelfrost, Atemnot, Schlaflosigkeit)

(bezogen auf die letzten 2-3 Monate)

17. In den vergangenen Tagen und Wochen war ich oft ängstlich und unsicher

Tabelle 6: **Beispielitems der SEL**

University of Washington Quality of Life (UW-QoL) – Beispielitems

5. Schlucken

- Ich kann so gut schlucken wie immer.

- Ich kann bestimmte feste Nahrung nicht schlucken

- Ich kann nur flüssige Nahrung schlucken

- Ich kann nicht schlucken, weil es den „falschen Weg geht“ und ich mich verschlucke

(bezogen auf die letzte Woche)

Wie beurteilen Sie ihre gesamte Lebensqualität (Gesundheit, Familie, Beruf, Freunde) während der letzten 7 Tage

- hervorragend
- sehr gut
- gut
- zufriedenstellend
- schlecht
- sehr schlecht

Tabelle 7: **Beispielitems des UW-QoL [119]**

Oral Health Impact Profile (OHIP) – Beispielitems

Hatten Sie in den vergangenen 7 Tagen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich, Kiefer oder mit Ihrem Zahnersatz Schwierigkeiten beim Kauen von Nahrungsmitteln?

Ist es in den vergangenen 7 Tagen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich, Kiefer oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, dass Sie vollkommen unfähig waren etwas zu tun?

Hatten Sie in den vergangenen 7 Tagen empfindliche Zähne, z.B. bei heißen oder kalten Speisen bzw. Getränken?

Tabelle 8: **Beispielitems des OHIP**

2.1.2 Einteilung der klinischen Faktoren

Um eine Korrelation der zwei Komponenten, Lebensqualität und klinische Faktoren, aufzudecken, wurden für die klinische Faktoren die relevanten Daten aus den Patientenakten entnommen.

Mit Hilfe von Operationsberichten und radiologischen Befunden wurde ermittelt, ob ein Patient an einem Rezidiv erkrankte, ob und was für eine Art der *Neck Dissection* durchgeführt, welche Lappen- /Rekonstruktionsart ausgewählt und wie der Tumor nach der TNM-Klassifikation eingeteilt wurde.

Die Lokalisation des Tumors wurde unter Abgleich der klinischen Dokumentation, sowie CTs und MRTs mit dem ICD-10-GM-Schlüssel (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Version*) durch den Doktoranden bestimmt.

Die Intention für die Benutzung dieser allgemein gültigen Einteilung war eine bessere Reproduzier- und Vergleichbarkeit für kommende Studien. Der Schlüssel wurde durch die World Health Organization (WHO) ausgearbeitet und durch das Deutsches Institut für

Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) inhaltlich unverändert übertragen. Er wird in ambulanten, sowie stationären Bereichen für die Kodierung von Morbidität und Mortalität eingesetzt. Unter Berücksichtigung von Aktualisierungen der WHO-Version wird jährlich die deutsche Version durch die DIMDI überarbeitet. Im Juni 2018 wurde die ICD-10 Version von der WHO vorgestellt und im Jahr 2019 soll sie verabschiedet werden (vergleiche Anhang 10.4) [120].

Zugunsten einer besseren Übersicht und schnelleren Verständlichkeit sind alle erhobenen klinischen Faktoren mit ihrer jeweiligen Gruppeneinteilung in der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengefasst.

klinische Einflussfaktoren (unabhängige Variable)	Gruppeneinteilung (Faktorenstufe)			
1. TNM-Klassifikation	▪ T1	▪ N0	▪ N2c	▪ M0
	▪ T2	▪ N1	▪ N3	▪ M1
	▪ T3	▪ N2a	▪ Nx	
	▪ T4	▪ N2b		
2. Lokalisation (n= 16)	▪ Lippe	▪ große Speicheldrüsen		
	▪ Zungengrund	▪ Oropharynx		
	▪ Zunge	▪ Nasopharynx		
	▪ Zahnfleisch	▪ sonstige Bereiche des Mundes		
	▪ Mundboden	▪ mehrere Teilbereiche überlappend		
	▪ Gaumen	▪ Auge		
	▪ Parotis			
	▪ Tonsillen			
3. Art der <i>Neck Dissection</i> + Seite	▪ Kopf			
	▪ Ohr			
	▪ selektive ND	▪ einseitig		
4. Art der Lappenrekonstruktion	▪ andere ND	▪ beidseitig		
	▪ keine ND	▪ keine ND		
	▪ Radialislappen	▪ lokale Lappen		
	▪ Fibulalappen	▪ andere Lappen		
5. Unterkieferrekonstruktion	▪ Scapulalappen	▪ direkter Verschluss		
	▪ keine OP			
	▪ autologer Knochen			
6. Auftreten eines Rezidivs	▪ Rekonstruktionsplatte			
	▪ keine Rekonstruktion			
	▪ ja	▪ nein		

Tabelle 9: Erhobene klinische Faktoren und ihre Gruppeneinteilung

2.2 Patientenbefragung und -aufklärung

In dieser prospektiven klinischen Studie wurden die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Tumorerkrankung befragt. Grund dafür war die Erfassung eines heterogenen Patientenkollektivs, das veranschaulicht, dass die Lebensqualität nicht nur eine Rolle bei der Erstdiagnose, nach der Operation oder erst in der Nachsorge spielt, sondern den Patienten und seine Krankheitsbewältigung ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis hin zum Tod beeinflusst.

Vor der Übergabe jedes Fragebogens, der alleine oder bei Bedarf gemeinsam ausgefüllt werden konnte, wurde der Patient umfassend aufgeklärt.

Dabei wurden die Ziele und der Verlauf der Studie formuliert, darauf hingewiesen, dass bei der Untersuchung keine Risiken oder Nebenwirkungen entstehen und dass alle Patientendaten, ob durch die Studie erhoben oder aus der Akte entnommen, pseudoanonymisiert elektronisch gespeichert wurden. Für die Pseudoanonymisierung wurde jedem Patienten ein Code zugeordnet, der im erforderlichen Fall mit einem Schlüssel zurückverfolgt werden kann.

Weiterhin wurde der Patient darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig sei und bei einer Ablehnung beziehungsweise einem Rücktritt, egal ob vor, während oder nach der Teilnahme, keine Angabe von Gründen erfolgen müsse und daraus keine Nachteile bezüglich der ärztlichen Versorgung resultieren würden. Er hat jederzeit das Recht auf Datenlöschung, wie es in der neuen Datenschutzverordnung geregelt ist (vergleiche Anhang 10.1 und 10.2).

2.3 Auswertung und Statistik

Für die Datendokumentation wurde das Programm Microsoft Excel 2018 für Mac (Version 16.16.20) verwendet. Die Auswertung erfolgte nach dem Datenimport mit dem Programm SPSS Statistics Version 25 (©Copyright IBM Corporation and its licensors 1989,2017).

Die Abbildungen und Tabellen entstanden sowohl mit Hilfe von SPSS, als auch von Microsoft Word 2018 für Mac (Version 16.16.20).

Alle klinisch erhobene Faktoren waren nominal skaliert. Mit Ausnahme der TNM-Klassifikation, welche ordinal skaliert war.

Im Rahmen der klinischen Datenerhebung ergab sich, dass nur ein Patient unter den 101 Probanden eine Fernmetastase entwickelt hatte, wodurch sich die Betrachtung der TNM-Klassifikation auf die Tumorgröße (T-Stadium) und den Lymphknotenbefall (N-Stadium) beschränkte.

Die abhängige Variable Lebensqualität, operationalisiert durch die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL), wurde mit den Anweisungen des Manuals ausgewertet (siehe Seite 47) [91]. Für die Auswertung wurde zum einen die gesamte SEL in ihrer Kurzform mit 28 Items, sowie einzeln die Subskalen aktuelle Stimmung (Item eins bis vier), Grundstimmung (Item 14 bis 19) und Lebensorientierung (Item 24 bis 26) betrachtet.

Die Lebensqualität jedes Patienten wurde nach Anleitung des Manuals als Mittelwerte für die gesamte SEL und die jeweilige Subskalen wiedergegeben.

Die metrische Skalierung wurde, aufgrund der zu erwartenden geringen Varianz der Subgruppen, die in der statistischen Analyse zu wenig reliable Ergebnisse führen würden, in eine dichotome Variable aggregiert. Diese Aggregation erfolgte anhand eines Grenzwertes, der durch das arithmetische Mittel der Skalen bestimmt wurde. Diese Aggregation ist nicht unumstritten jedoch in der Praxis verbreitet, um Tendenzen zu ermitteln. Die eine Gruppe mit einem MW (Mittelwert) $>3,66$ für die SEL, einem MW $>3,69$ für die aktuelle Stimmung, einem MW $>3,65$ für die Grundstimmung und einem MW $>3,15$ für die Lebensorientierung fasste alle Patienten mit einer guten LQ zusammen und die andere Gruppe alle Patienten mit einer schlechten LQ. Die Entscheidung für die spezifischen Mittelwerte entstammte dem Manual, in dem in einer Vergleichsstudie ein signifikanter Mittelwertunterschied ($p < .05$) zwischen Erkrankten ($n = 499$) und Gesunden

(n= 897) festgestellt wurde. Insgesamt zeigte sich eine schlechtere LQ bei erkrankten Probanden im Vergleich zu gesunden Probanden.

In einem ersten Schritt soll überprüft werden, ob die kategorialen Variablen statistisch, ungeachtet der Richtung und Effektstärke, zusammenhängen. Hierfür eignet sich am besten der Chi-Quadrat(-Unabhängigkeits)-Test. Dieser vergleicht unter Zuhilfenahme von Kreuztabellen die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten zweier Variablen und veranschaulicht, ob die Häufigkeitsverteilung beider Variablen unabhängig ist. Dementsprechend lautet die Nullhypothese (H_0): Die Zufallsvariable A und B sind statistisch unabhängig voneinander. Liegt der p-Wert unter .05 können wir H_0 ablehnen und von einer Abhängigkeit beider Variablen ausgehen.

Die folgenden Voraussetzungen des Tests werden überprüft:

1. Die Variablen sind nominalskaliert.
2. Die Messungen sind unabhängig.
3. Jede Zelle hat fünf oder mehr Beobachtungen.

Sowohl die erste, als auch die zweite Voraussetzungen erfüllt der Datensatz, aber aufgrund der kleinen Stichprobe (n= 101) und der höheren Anzahl an Kategorien (Bsp.: Lokalisation= 15 Stufen) konnte die dritte Voraussetzung nicht erfüllt werden und es wird sich gegen die Anwendung des Chi-Quadrats entschieden und eine ANOVA (Varianzanalyse) gerechnet.

Eine ANOVA untersucht die statistische Verschiedenheit von Gruppenmittelwerten der Stufen einer abhängigen Variablen. Die Nullhypothese (H_0) lautet: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Stufen. Wenn der p-Wert kleiner .05 ist, wird H_0 abgelehnt und von einem statistischen Zusammenhang ausgegangen.

Das Ergebnis der einfaktoriellen ANOVA zeigt jedoch lediglich an, dass sich mindestens zwei Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden, aber nicht welche Gruppe verantwortlich ist. Um die ausschlaggebende Gruppe zu identifizieren werden im weiteren Verlauf post-hocs-Test berechnet.

Die nachfolgenden sechs Voraussetzungen für eine ANOVA werden überprüft:

1. Die Messungen sind unabhängig.
2. Mindestens die abhängige Variable ist intervallskaliert.
3. Die unabhängige Variable ist unabhängig und nominalskaliert.

4. Es befinden sich keine Ausreißer in den Gruppen.
5. Die abhängige Variable ist für jede Gruppe (in etwa) normalverteilt
6. Die Varianzen in jeder Gruppe sollten (in etwa) gleich sein.

Die erste bis dritte Voraussetzung werden durch das Studiendesign erfüllt, während die vierte bis sechste Voraussetzung mittels der SPSS Syntax ONEWAY geprüft werden. Für den Fall, dass sich Ausreißer in den Gruppen befinden, werden diese für die weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Die Normalverteilung wird mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Bei einer Verletzung der Varianzhomogenität, kontrolliert durch den Levene-Test, wird zusätzlich ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Wenn mehrere Faktoren signifikant werden, wird als nächstes eine mehrfaktorielle ANOVA (MANOVA) berechnet um eine alpha-1-Fehlerakkumulation zu verhindern.

Wenn nach Berechnung der MANOVAs mehrere signifikante Zusammenhänge aufgedeckt werden, wird eine lineare Regression berechnet.

Anhand einer Regression können nicht nur Korrelationen zwischen zwei Variablen, sondern gerichtete bzw. kausale Effekte erklärt werden. Die Intention besteht darin einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu modellieren oder anders ausgedrückt den Zusammenhang der erhobenen Daten mit einer linearen Funktion abzubilden. Im besten Fall stellt sich eine der unabhängigen Variablen als Prädiktor raus, mit dem eine abhängige Variable (das Kriterium) „vorrausgesagt“ werden kann. Ein Beispiel wäre, ob ein Plattenepithelkarzinom im Bereich des Mundboden zu einer schlechteren Lebensqualität als ein Plattenepithelkarzinom an der Lippe führt. In diesem Fall wäre die Lokalisation Mundboden der Prädiktor (unabhängige Variable) und die Lebensqualität das Kriterium (abhängige Variable).

2.4 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von September 2018 bis März 2020 wurden insgesamt 168 Patienten aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf gebeten an der Studie teilzunehmen. Die Patienten waren entweder zur Nachsorge in der jeden Dienstag von acht bis 16 Uhr stattfindenden Tumorsprechstunde vorstellig oder befanden sich im Rahmen der Therapie auf der Station.

Von den 168 Patienten entschieden sich 101 Patienten für und 67 Patienten aus verschiedenen Gründen gegen die Teilnahme an der Studie (Abbildung 8).

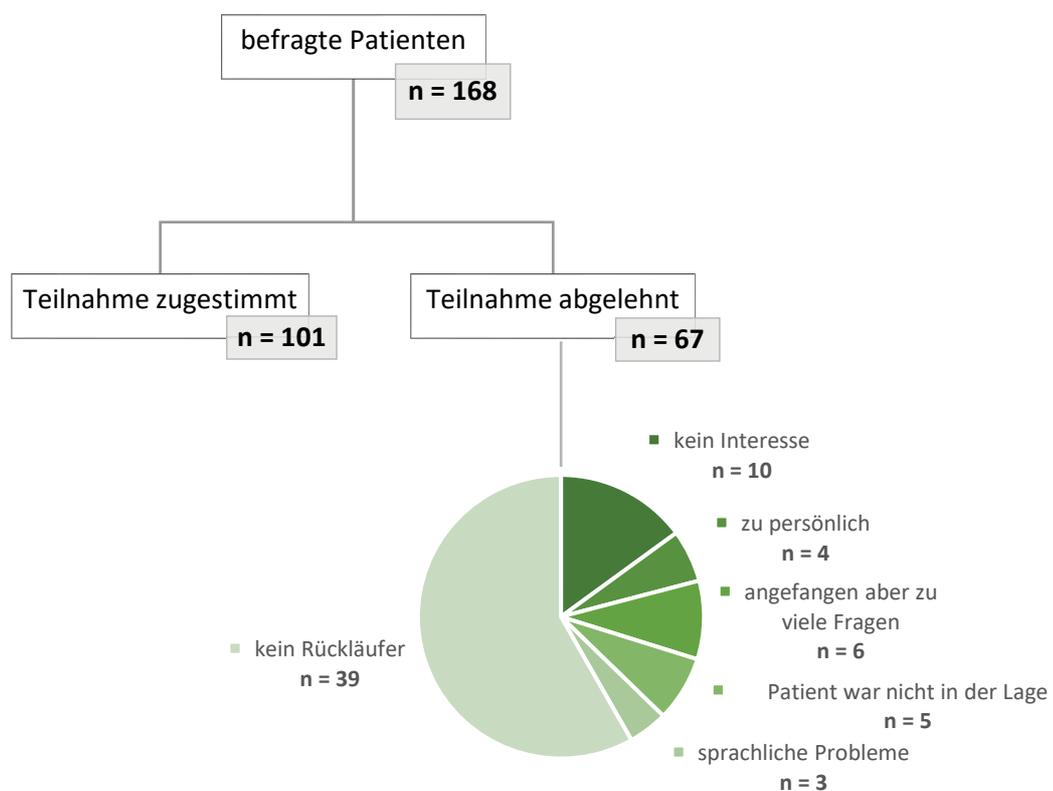


Abb. 8: **Anzahl der befragten Patienten**; das Kreisdiagramm veranschaulicht die verschiedenen Gründe aus denen die Teilnahme abgelehnt wurde, n= Anzahl der Patienten

2.4.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Bei der Patientenauswahl gab es eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien, welche in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet sind.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom ▪ Volljährigkeit ▪ Schriftliche Einwilligungserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Möglichkeit zur <i>Follow-up</i> Befragung ▪ Drogenabusus ▪ Geistige Behinderung ▪ Notwendigkeit eines Betreuers

Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden

2.4.2 Verteilung innerhalb der Stichprobe

Im Rahmen der Patientenbefragung wurden verschiedene soziodemografische Daten, wie Alter, Geschlecht, die Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum und die Lokalisation des Tumors erhoben.

Der Altersmittelwert der Probanden lag bei 65,8 Jahren (SD= 11,4), wovon der jüngste Patient 37 Jahre und der älteste Patient 89 Jahre alt waren (Abbildung 9).

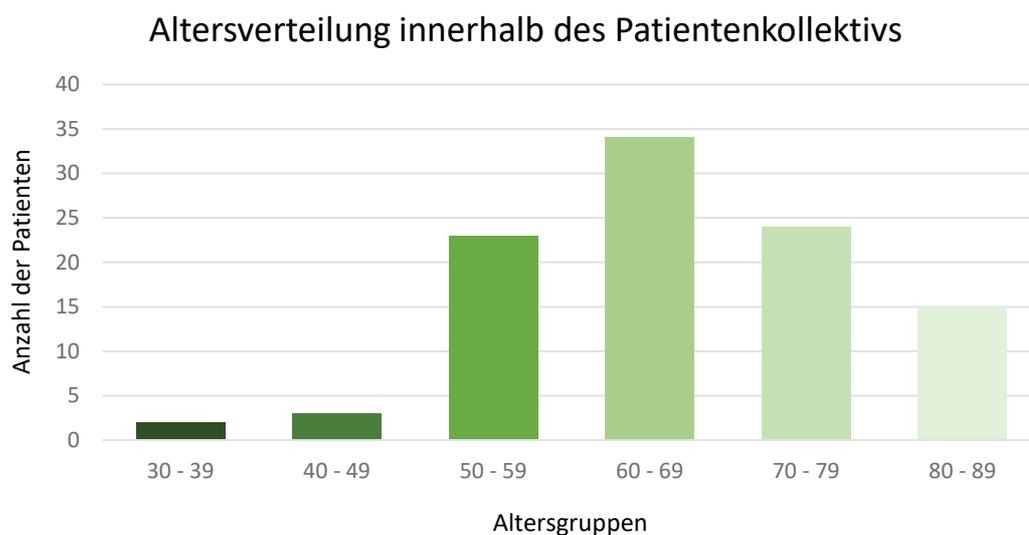


Abb. 9: **Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs**; x-Achse= Einteilung der Patienten in Altersgruppen in Jahreszahlen, y-Achse= Anzahl der Patienten

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung der Probanden war das männliche Geschlecht mit 60,4% stärker vertreten als das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 39,6%.

Weitere Unterschiede im Patientenkollektiv zeigten sich hinsichtlich der Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum.

27,8% der Patienten gaben an Nicht-Raucher zu sein, während 25,8% angaben aktiv zu rauchen und 46,4% früher geraucht zu haben.

Beim Alkoholkonsum ergab sich, dass 28,3% der Teilnehmer nie, 41,4% der Teilnehmer selten und 30,3% der Teilnehmer mehrmals pro Woche bis täglich Alkohol konsumierten.

In Tabelle 11 sind die oben genannten Daten noch einmal übersichtlich dargestellt.

		Anteil der Patienten in %
Geschlecht		
▪ weiblich		39,6 %
▪ männlich		60,4 %
Rauchen		
▪ ja		25,8 %
▪ nein		27,8 %
▪ früher		46,4 %
Alkoholkonsum		
▪ nie		28,3 %
▪ selten		41,4 %
▪ mehrmals pro Woche bis täglich		30,3 %

Tabelle 11: **Patientenverteilung in Abhängigkeit von Geschlecht und den Risikofaktoren: Rauchen und Alkoholkonsum**

Bei Betrachtung der Lokalisation fiel eine deutliche Tendenz der Entstehung des Tumors innerhalb des Mundbereiches auf (Abbildung 10). Die am häufigsten betroffenen Stellen waren sowohl der Mundboden (16,8%), als auch die Zunge (17,8%).

Den größten Anteil mit 28,7% machten die Tumore aus, die sich aufgrund ihrer Größe über mehr als nur einen Teilbereich in der Mundhöhle erstreckten.

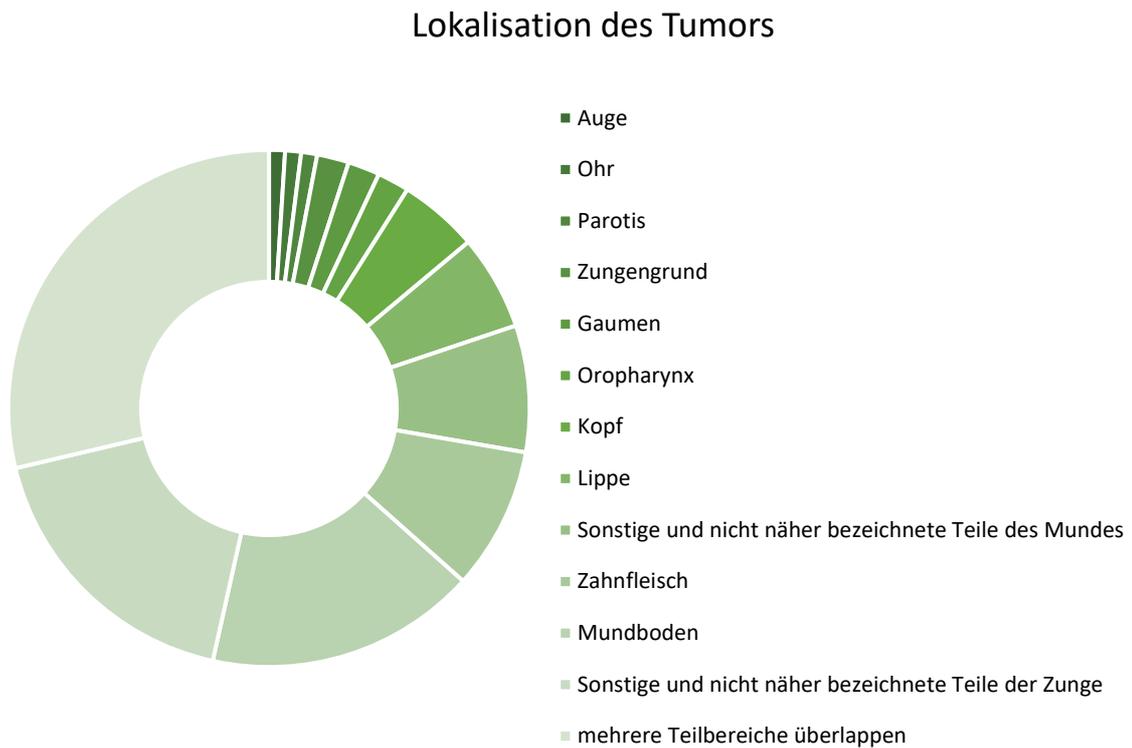


Abb. 10: **Lokalisation des Tumors in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv**; je größer der Abschnitt im Ring, desto höher die Anzahl der Patienten mit einem Tumor in diesem Bereich.

3 Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die erhobenen Daten mit verschiedenen statistischen Verfahren auf die jeweiligen Voraussetzungen geprüft, entsprechend ausgewertet und die Ergebnisse dargestellt.

Normalverteilung der SEL und ihrer Subskalen

Für die Auswahl des passenden Verfahrens zur Auswertung der klinischen Daten, wurde die abhängige Variable Lebensqualität, operationalisiert durch die SEL, auf Ausreißer untersucht und mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Test die Normalverteilung überprüft.

Dabei wurden im Boxplot zwei Ausreißer detektiert, welche bei der aktuellen Stimmung und der SEL für die weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurden.

	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	95	3,61 (SD= 0,79)	.007
Grundstimmung	101	3,63 (SD= 0,98)	< .001
Lebensorientierung	101	3,43 (SD= 1,15)	< .001
SEL (gesamt)	95	3,65 (SD= 0,67)	.252

Tabelle 12: Shapiro-Wilk-Test für die SEL und ihre Subskalen: aktuelle Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung

Der Shapiro-Wilk-Test war für die SEL normalverteilt, für die Subskalen: aktuelle Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung nicht, $p < .05$ (Tabelle 12).

3.1 Zusammenhang von der TNM-Klassifikation und der LQ

Hinsichtlich der Betrachtung, ob die Einstufung des Tumors in der TNM-Klassifikation mit der Lebensqualität zusammenhängt, wurde eine einfaktorische ANOVA berechnet.

Die Einteilung der Patienten erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation. Dabei ergaben sich für T fünf und für N sechs Gruppen (Tabelle 13 und 14).

		SEL	aktuelle Stimmung		Grundstimmung	Lebensorientierung
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert
Tcis	2	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)	2	1 (SD= 0)	1,5 (SD= 0,71)
T1	32	1,66 (SD= 0,48)	1,5 (SD= 0,51)	33	1,58 (SD= 0,5)	1,55 (SD= 0,51)
T2	29	1,59 (SD= 0,5)	1,55 (SD= 0,51)	32	1,59 (SD= 0,5)	1,72 (SD= 0,46)
T3	9	1,22 (SD= 0,44)	1,67 (SD= 0,5)	9	1,56 (SD= 0,53)	1,44 (SD= 0,53)
T4	22	1,41 (SD= 0,5)	1,41 (SD= 0,5)	24	1,42 (SD= 0,5)	1,58 (SD= 0,5)
Gesamt	94	1,52 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	100	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 13: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

		SEL	aktuelle Stimmung		Grundstimmung	Lebensorientierung
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert
N0	55	1,56 (SD= 0,5)	1,56 (SD= 0,5)	58	1,48 (SD= 0,5)	1,62 (SD= 0,49)
N1	17	1,59 (SD= 0,51)	1,53 (SD= 0,51)	18	1,67 (SD= 0,49)	1,78 (SD= 0,43)
N2b	11	1,36 (SD= 0,5)	1,18 (SD= 0,4)	11	1,73 (SD= 0,47)	1,45 (SD= 0,52)
N2c	2	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)	2	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)
N3	5	1,6 (SD= 0,55)	1,8 (SD= 0,45)	5	1,6 (SD= 0,55)	1,8 (SD= 0,45)
Nx	4	1,25 (SD= 0,5)	1,25 (SD= 0,5)	6	1,33 (SD= 0,52)	1,17 (SD= 0,41)
Gesamt	94	1,52 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	100	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 14: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

Es erfolgte die Überprüfung der Varianzhomogenität mit dem Levene-Test, gemäß dem eine Gleichheit der Varianzen abgelehnt werden musste, $p < .05$.

Aus diesem Grund wurde neben einer einfaktoriellen ANOVA, der non-parametrische Kruskal-Wallis-Test für beide Faktoren durchgeführt. In den nachfolgenden Tabellen 15 und 16 wurden die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zusätzlich zu den Ergebnissen der ANOVA dargestellt. Dies diente einerseits dazu um zu zeigen, dass eine ANOVA stabil gegenüber einer Verletzung der Varianzhomogenität ist, andererseits um eine kritische Beurteilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Aussagekraft parametrischer und non-parametrischer Tests zu ermöglichen.

	Anzahl der Fälle	Kruskal-Wallis Signifikanz (p)	ANOVA Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	94	.407	.413
Grundstimmung	100	.370	.375
Lebensorientierung	100	.513	.520
SEL (gesamt)	94	.055	.052

Tabelle 15: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für das T-Stadium

	Anzahl der Fälle	Kruskal-Wallis Signifikanz (p)	ANOVA Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	94	.073	.068
Grundstimmung	100	.236	.236
Lebensorientierung	100	.037	.032
SEL (gesamt)	94	.389	.395

Tabelle 16: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für das N-Stadium

Zusammenfassend konnte nur für die Subskala Lebensorientierung der SEL ein signifikanter Zusammenhang mit der Einstufung des Nodalstatus (N-Stadium) des Tumors aufgedeckt werden ($F(5, 94) = 2.557$, $p = .032$, $\eta^2 = .12$). Für alle anderen Subskalen konnte kein Zusammenhang mit der Einteilung des Nodalstatus festgestellt werden ($p > .05$).

Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < .001$) in den SEL-Werten der Subskala Lebensorientierung zwischen der Gruppe N2c und N0 (-0.62069% - $CI[-0.8102, -0.4312]$), sowie N2c und N1 (-0.77778% - $CI[-1.1003, -0.4552]$).

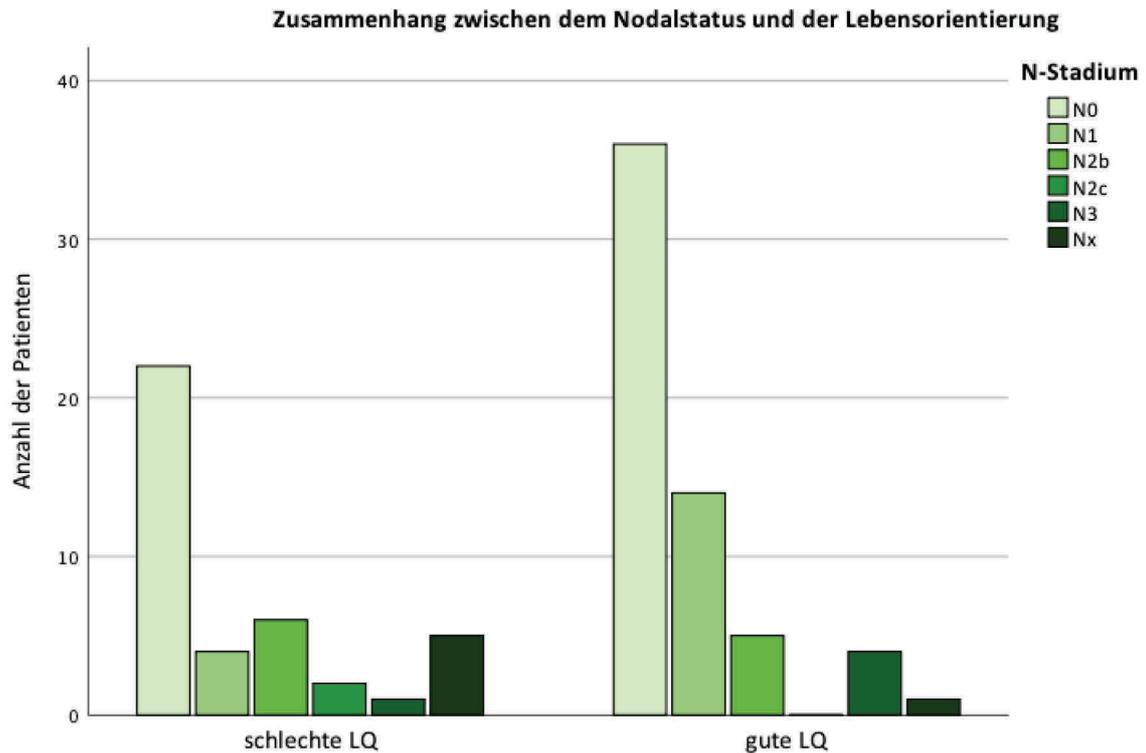


Abb. 11: **Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und der Lebensorientierung**; x-Achse= Vergleich zwischen Patienten mit einer guten und schlechten LQ in Abhängigkeit vom Nodalstatus, y-Achse= Anzahl der Patienten

In der oben dargestellten Abbildung wurde der Zusammenhang zwischen der Einordnung des Tumors in den Nodalstatus und der Lebensorientierung grafisch dargestellt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem Nodalstatus von N2b, N2c und Nx eine schlechtere LQ aufwiesen, als Patienten mit einem Nodalstatus von N0, N1 und N3.

3.2 Zusammenhang von der Lokalisation des Tumors und der LQ

Eine einfaktorielle ANOVA wurde berechnet, um einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und der Lebensqualität aufzudecken.

Die Patienten konnten in 13 Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 17).

	Anzahl	SEL	aktuelle Stimmung	Anzahl	Grundstimmung	Lebensorientierung
	der Fälle	Mittelwert (SD=)	Mittelwert (SD=)	der Fälle	Mittelwert (SD=)	Mittelwert (SD=)
Lippe	5	1,8 (SD= 0,45)	1,8 (SD= 0,45)	6	1,83 (SD= 0,41)	2 (SD= 0)
Zungengrund	2	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)	2	1,5 (SD= 0,71)	1 (SD= 0)
Zunge	17	1,59 (SD= 0,51)	1,59 (SD= 0,51)	18	1,61 (SD= 0,5)	1,44 (SD= 0,51)
Zahnfleisch	8	1,38 (SD= 0,52)	1,38 (SD= 0,52)	9	1,56 (SD= 0,53)	1,89 (SD= 0,33)
Mundboden	17	1,35 (SD= 0,49)	1,29 (SD= 0,47)	17	1,624 (SD= 0,44)	1,29 (SD= 0,47)
Gaumen	2	1 (SD= 0)	2 (SD= 0)	2	1 (SD= 0)	1,5 (SD= 0,71)
Sonstige Bereiche des Mundes	8	1,5 (SD= 0,53)	1,25 (SD= 0,46)	8	1,5 (SD= 0,53)	1,5 (SD= 0,53)
Parotis	1	2 (SD= -)	2 (SD= -)	1	2 (SD= -)	2 (SD= -)
Oropharynx	2	2 (SD= 0)	2 (SD= 0)	2	2 (SD= 0)	2 (SD= 0)
mehrere Teilbereiche überlappend	26	1,58 (SD= 0,5)	1,54 (SD= 0,51)	29	1,62 (SD= 0,49)	1,69 (SD= 0,47)
Kopf	5	1,8 (SD= 0,45)	1,8 (SD= 0,45)	5	1,6 (SD= 0,55)	2 (SD= 0)
Auge	1	1 (SD= -)	1 (SD= -)	1	1 (SD= -)	1 (SD= -)
Ohr	1	2 (SD= -)	2 (SD= -)	1	1 (SD= -)	2 (SD= -)
Gesamt	95	1,53 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	101	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 17: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test. Die Gleichheit der Varianzen musste sowohl für die SEL, als auch ihre Subskalen abgelehnt werden, $p < .05$. Deshalb wird für den Faktor Lokalisation neben der einfaktoriellen ANOVA, auch ein Kruskal-Wallis-Test gerechnet. Tabelle 18 stellt die jeweiligen Ergebnisse dar.

	Anzahl der Fälle	Kruskal-Wallis Signifikanz (p)	ANOVA Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	95	.102	.089
Grundstimmung	101	.159	.149
Lebensorientierung	101	.007	.003
SEL (gesamt)	95	.224	.217

Tabelle 18: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Lokalisation des Tumors

Die Subskala Lebensorientierung zeigt einen Zusammenhang mit der Tumorlokalisation auf ($F(12, 88) = 2.750, p = .003, \eta^2 = .27$). Ansonsten konnte kein weiterer Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der LQ aufgedeckt werden ($p > .05$).

Es konnten keine post-hoc Vergleiche durchgeführt werden, da drei Gruppen nur jeweils einen Patienten enthielten.

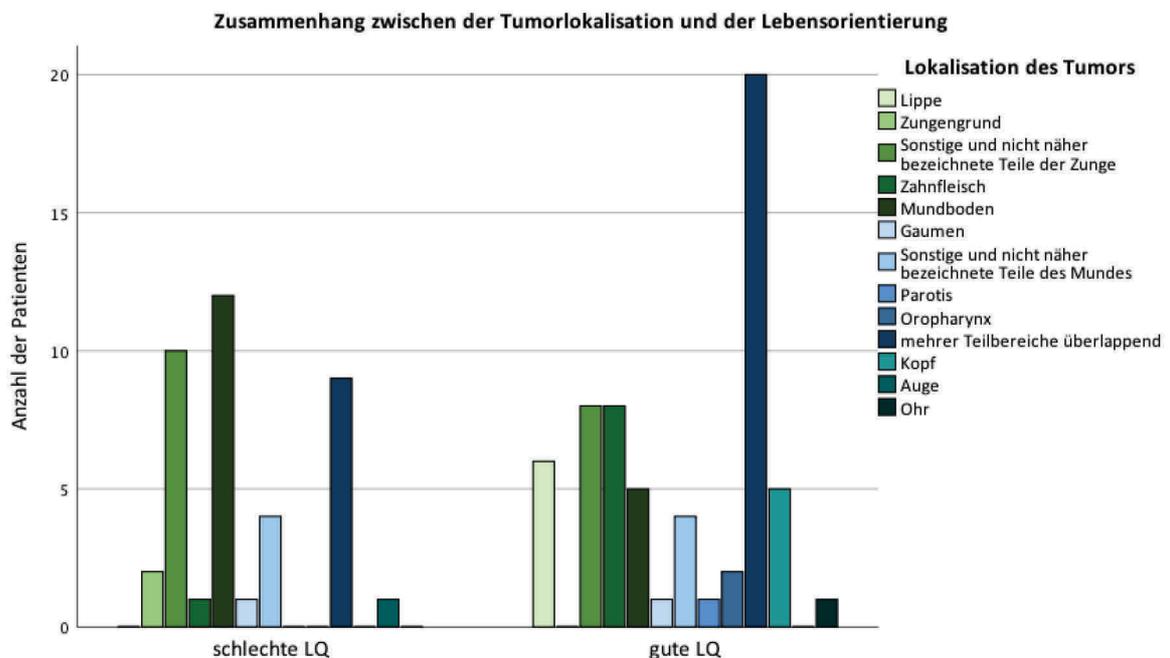


Abb. 12: Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Lebensorientierung; x-Achse= Vergleich zwischen Patienten mit einer guten und schlechten LQ in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, y-Achse= Anzahl der Patienten

Abbildung 12 den Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und der Lebensorientierung. Patienten mit einem Tumor im Bereich des Zungengrundes, der Zunge, dem Mundboden und dem Kopf haben eine schlechtere Lebensqualität als Patienten mit Tumoren in anderen Bereichen.

3.3 Separate Betrachtung der drei häufigsten Lokalisationen

Für die separate Betrachtung der drei häufigsten Lokalisationen wurde ebenfalls eine einfaktorielle ANOVA berechnet. Dafür wurden selektiv die drei Faktorstufen der Lokalisation betrachtet, die die höchste Patientenzahl enthielten (Tabelle 19).

		SEL	aktuelle Stimmung		Grundstimmung	Lebensorientierung
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert
Zunge	17	1,59 (SD= 0,51)	1,59 (SD= 0,51)	18	1,61 (SD= 0,5)	1,44 (SD= 0,51)
Mundboden	17	1,35 (SD= 0,49)	1,29 (SD= 0,47)	17	1,24 (SD= 0,44)	1,29 (SD= 0,47)
mehrere Teilbereiche überlappend	26	1,58 (SD= 0,5)	1,54 (SD= 0,51)	29	1,62 (SD= 0,49)	1,69 (SD= 0,47)
Gesamt	60	1,52 (SD= 0,5)	1,48 (SD= 0,5)	64	1,52 (SD= 0,5)	1,52 (SD= 0,5)

Tabelle 19: **Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung**

Anschließend erfolgte die Überprüfung der Varianzhomogenität mit dem Levene-Test, demnach eine Gleichheit der Varianzen für alle Skalen, bis auf die Subskala Grundstimmung ($p = .043$), angenommen werden konnte, $p > .05$ (Tabelle 20).

	Anzahl der Fälle	Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	60	.073
Grundstimmung	64	.043
Lebensorientierung	64	.279
SEL (gesamt)	60	.601

Tabelle 20: **Levene-Test für die häufigsten Tumorlokalisationen**

Aus diesem Grund wurde zusätzlich ein Kruskal-Wallis-Test gerechnet. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt.

	Anzahl der Fälle	Kruskal-Wallis Signifikanz (<i>p</i>)	ANOVA Signifikanz (<i>p</i>)
Aktuelle Stimmung	60	.179	.180
Grundstimmung	64	.028	.025
Lebensorientierung	64	.029	.026
SEL (gesamt)	60	.285	.290

Tabelle 21: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die häufigste Tumorlokalisation

Insgesamt konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den drei häufigsten Lokalisationen und den Subskalen Grundstimmung ($F(2,61) = 3.919, p = .025, \eta^2 = .11$) und Lebensorientierung ($F(2,61) = 3.879, p = .026, \eta^2 = .11$) aufgezeigt werden. Bei der SEL und der Subskala aktuelle Stimmung konnte kein Zusammenhang aufgedeckt werden ($p < .05$). Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = .024$) in den SEL-Werten der Subskala Grundstimmung zwischen der Gruppe Mundboden und mehrere Teilbereiche überlappend ($-0.38540\% - CI[-0.7277, -0.0431]$). Der Tukey post-hoc Test konnten einen signifikanten Unterschied ($p = .025$) in den SEL-Werten der Subskala Lebensorientierung zwischen der Gruppe Mundboden und mehrere Teilbereiche überlappend ($-0.39554\% - CI[-0.7493, -0.0417]$) aufzeigen.

3.4 Zusammenhang von der Art der Neck Dissection und der LQ

Mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Art einer *Neck Dissection*, sowie die Seitenanzahl und der Lebensqualität vorliegt. Die Einteilung der Patienten erfolgte für die Art der *Neck Dissection* und die betroffene Seitenanzahl in jeweils drei Gruppen (Tabelle 22 und 23).

		SEL		aktuelle Stimmung		Grundstimmung		Lebensorientierung	
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert		
selektive ND	46	1,59 (SD= 0,5)	1,57 (SD= 0,5)	48	1,54 (SD= 0,5)	1,63 (SD= 0,49)			
andere ND	32	1,47 (SD= 0,51)	1,4 (SD= 0,5)	33	1,61 (SD= 0,5)	1,58 (SD= 0,5)			
keine ND	16	1,43 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,52)	19	1,37 (SD= 0,5)	1,58 (SD= 0,51)			
Gesamt	94	1,52 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	100	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)			

Tabelle 22: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

		SEL		aktuelle Stimmung		Grundstimmung		Lebensorientierung	
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert		
einseitig	2	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)	17	1,59 (SD= 0,51)	1,65 (SD= 0,49)			
beidseitig	32	1,66 (SD= 0,48)	1,5 (SD= 0,51)	64	1,56 (SD= 0,5)	1,59 (SD= 0,5)			
keine	29	1,59 (SD= 0,5)	1,55 (SD= 0,51)	19	1,37 (SD= 0,5)	1,58 (SD= 0,51)			
Gesamt	94	1,52 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	100	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)			

Tabelle 23: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test überprüft und konnte für die SEL und ihre Subskalen angenommen werden (Tabelle 24).

	Anzahl der Fälle	Art der ND Signifikanz (p)	operierte Seite(n) Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	94	.708	.914
Grundstimmung	100	.367	.474
Lebensorientierung	100	.636	.599
SEL (gesamt)	94	.705	.560

Tabelle 24: Levene-Test für die Art der ND und die Anzahl der operierten Seiten

Die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA sind in den nachfolgenden Tabellen 25 und 26 dargestellt.

	Anzahl der Fälle	ANOVA Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	94	.393
Grundstimmung	100	.254
Lebensorientierung	100	.890
SEL (gesamt)	94	.458

Tabelle 25: ANOVA für die Art der ND

	Anzahl der Fälle	ANOVA Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	94	.964
Grundstimmung	100	.294
Lebensorientierung	100	.906
SEL (gesamt)	94	.692

Tabelle 26: ANOVA für die Anzahl der operierten Seiten

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Art der *Neck Dissection* oder der Anzahl der operierten Seiten ($p > .05$).

3.5 Zusammenhang von den Lappenrekonstruktionen und der LQ

Für die Untersuchung, ob es einen Zusammenhang zwischen der Art der Lappenrekonstruktion und der Lebensqualität gibt, wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet. Die Patientenverteilung erfolgte in sieben Gruppen (Tabelle 27).

	Anzahl der Fälle	SEL	aktuelle Stimmung	Anzahl der Fälle	Grundstimmung	Lebensorientierung
		Mittelwert (SD= 0,5)	Mittelwert (SD= 0,5)		Mittelwert (SD= 0,5)	Mittelwert (SD= 0,5)
Radialis- Lappen	51	1,53 (SD= 0,5)	1,49 (SD= 0,5)	54	1,56 (SD= 0,5)	1,56 (SD= 0,5)
Fibula- Lappen	3	1 (SD= 0)	1,33 (SD= 0,58)	3	1 (SD= 0)	1 (SD= 0)
Scapula- Lappen	4	1,75 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,58)	4	1,75 (SD= 0,5)	2 (SD= 0)
lokale Lappen	15	1,67 (SD= 0,49)	1,67 (SD= 0,49)	15	1,67 (SD= 0,49)	1,73 (SD= 0,46)
andere Lappen	7	1,29 (SD= 0,49)	1,43 (SD= 0,53)	8	1,25 (SD= 0,46)	1,5 (SD= 0,53)
direkter Verschluss	12	1,5 (SD= 0,52)	1,42 (SD= 0,51)	14	1,5 (SD= 0,52)	1,71 (SD= 0,47)
keine OP	3	1,67 (SD= 0,58)	1,67 (SD= 0,58)	3	1,67 (SD= 0,58)	1,67 (SD= 0,58)
Gesamt	95	1,53 (SD= 0,5)	1,51 (SD= 0,5)	101	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 27: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

Es erfolgte die Überprüfung der Varianzhomogenität mit dem Levene-Test, gemäß dem eine Gleichheit der Varianzen bis auf für die Subskala aktuelle Stimmung ($p > .385$) abgelehnt werden musste ($p < .05$).

Aus diesem Grund wurde zusätzlich zur ANOVA ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

		Kruskal-Wallis	ANOVA
	Anzahl der Fälle	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)
Aktuelle Stimmung	95	.844	.844
Grundstimmung	101	.228	.227
Lebensorientierung	101	.133	.129
SEL (gesamt)	95	.308	.311

Tabelle 28: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Art der Lappenrekonstruktion

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Art der Lappenrekonstruktion und der Lebensqualität aufgedeckt werden (Tabelle 28).

3.6 Zusammenhang von der Unterkiefer-Rekonstruktion und der LQ

Eine einfaktorielle ANOVA wurde berechnet, um den Zusammenhang zwischen der Art der UK (Unterkiefer)-Rekonstruktion und der Lebensqualität zu untersuchen.

Dafür konnten die Patienten in drei Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 29).

	SEL		aktuelle Stimmung	Grundstimmung		Lebensorientierung
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert
autologer Knochen	7	1,57 (SD= 0,53)	1,43 (SD= 0,53)	7	1,58 (SD= 0,53)	1,57 (SD= 0,53)
Rekonstruktions-Platte	12	1,33 (SD= 0,49)	1,5 (SD= 0,52)	13	1,54 (SD= 0,52)	1,54 (SD= 0,52)
keine Rekonstruktion	76	1,55 (SD= 0,5)	1,51 (SD= 0,5)	81	1,53 (SD= 0,5)	1,62 (SD= 0,49)
Gesamt	95	1,53 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	101	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 29: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung

Mit dem Levene-Test wurde die Varianzhomogenität überprüft und konnte sowohl für die gesamte SEL, als auch die Subskalen angenommen werden (Tabelle 30).

	Anzahl der Fälle	Signifikanz (<i>p</i>)
Aktuelle Stimmung	95	.546
Grundstimmung	101	.847
Lebensorientierung	101	.702
SEL (gesamt)	95	.115

Tabelle 30: **Levene-Test für die Art der UK-Rekonstruktion**

Das Ergebniss der einfaktoriellen ANOVA ist in der nachfolgenden Tabelle 31 abgebildet. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Art der Untekieferrekonstruktion und der Lebensqualität ($p > .05$).

		ANOVA
	Anzahl der Fälle	Signifikanz (<i>p</i>)
Aktuelle Stimmung	95	.914
Grundstimmung	101	.979
Lebensorientierung	101	.854
SEL (gesamt)	95	.365

Tabelle 31: **ANOVA für die Art der UK-Rekonstruktion**

3.7 Zusammenhang vom Auftreten eines Rezidivs und der LQ

Für die Betrachtung, ob das Auftreten eines Rezidivs mit der Lebensqualität zusammenhängt, wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet.

Dementsprechend erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen (Tabelle 32).

		SEL	aktuelle Stimmung		Grundstimmung	Lebensorientierung
	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Mittelwert
ja	22	1,45 (SD= 0,51)	1,45 (SD= 0,51)	24	1,38 (SD= 0,49)	1,5 (SD= 0,51)
nein	73	1,55 (SD= 0,5)	1,52 (SD= 0,5)	77	1,58 (SD= 0,5)	1,64 (SD= 0,48)
Gesamt	95	1,53 (SD= 0,5)	1,5 (SD= 0,5)	101	1,53 (SD= 0,5)	1,6 (SD= 0,49)

Tabelle 32: **Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung**

Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test, gemäß dem eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden konnte (Tabelle 33).

	Anzahl der Fälle	Signifikanz (<i>p</i>)
Aktuelle Stimmung	95	.637
Grundstimmung	101	.444
Lebensorientierung	101	.172
SEL (gesamt)	95	.968

Tabelle 33: **Levene-Test für das Auftreten eines Rezidivs**

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Lebensqualität, $p > .05$ (Tabelle 34).

		ANOVA
	Anzahl der Fälle	Signifikanz (<i>p</i>)
Aktuelle Stimmung	95	.592
Grundstimmung	101	.074
Lebensorientierung	101	.237
SEL (gesamt)	95	.447

Tabelle 34: **ANOVA für das Auftreten eines Rezidivs**

3.8 Zusammenhang zwischen der Zeit und der LQ

	Anzahl der Fälle	SEL Mittelwert
< 1 Jahr post OP	37	1,38 (SD= 0,49)
> 1 Jahr post OP	24	1,71 (SD= 0,46)
> 3 Jahre post OP	22	1,55 (SD= 0,51)
prä OP	5	1,2 (SD= 0,45)
Gesamt	88	1,5 (SD= 0,5)

Tabelle 35: **Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung**

Hinsichtlich der Betrachtung, ob die Zeit mit der Lebensqualität zusammenhängt, wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet. Die Einteilung der Patienten erfolgte in vier Gruppen (Tabelle 35).

Die Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test überprüft. Die Gleichheit der Varianzen musste für die SEL abgelehnt werden, $p < .05$ (Tabelle 36).

Deshalb wurde für die Zeit neben der einfaktoriellen ANOVA, auch ein Kruskal-Wallis-Test gerechnet (Tabelle 37).

	Anzahl der Fälle	Signifikanz (p)
SEL (gesamt)	88	.039

Tabelle 36: **Levene-Test für die Zeit**

	Anzahl der Fälle	Kruskal-Wallis Signifikant (p)	ANOVA Signifikanz (p)
SEL (gesamt)	88	.041	.038

Tabelle 37: **ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Zeit**

Die SEL zeigt einen Zusammenhang mit der Zeit auf ($F(3, 84) = 2.931, p = .038, \eta^2 = .09$).

Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = .05$) in den SEL-Werten zwischen der Gruppe < 1 Jahr nach Operation und > 1 Jahr nach Operation (-0.32995% - CI[-0.6607, 0.0008]).

4 Diskussion

Im Rahmen der Diskussion erfolgt eine Aufarbeitung der gewonnenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der vorhandenen Literatur. Dafür werden in einem ersten Schritt die Skalen zu Erfassung der Lebensqualität (SEL), die Auswahl, sowie Kategorisierung der klinischen Faktoren und das Patientenkollektiv beurteilt. Im zweiten Schritt erfolgt die inhaltliche Einordnung der Arbeitshypothesen und der Ergebnisse mit ausgewählten klinischen Vergleichsstudien. Für eine bessere und schnellere Übersicht werden die Vergleichsstudien in der folgenden Tabelle 38 aufgelistet. Abschließend werden alle gewonnenen Erkenntnisse und Schlussfolgerungen zusammengefasst und ein Ausblick für den Klinikalltag und zukünftige Studien gegeben.

Autor (Jahr)	klinischer Faktor	Messinstrument	Tumor	Messzeitpunkt	Anzahl der Patienten	Ergebnis
Rana et al. (2015)	Lokalisation Lappenrekonstruktion TNM	UW-QoL, FQCI, BSI	PEC	kein fester Zeitpunkt	104	nur Zusammenhang zwischen TNM und LQ
Breeze et al. (2018)	Lokalisation, Lappenrekonstruktion	UW-QoL	PEC	1 Woche prä OP und 12 Mo nach Diagnose	97	kein Zusammenhang mit der Rekonstruktion; Zusammenhang zwischen Lokalisation und LQ
Aarstad et al. (2012)	TNM	EORTC	PEC	4 Jahre post Diagnose	58	höhere Einstufung in TNM = schlechtere LQ
Yue et al. (2018)	Lappenrekonstruktion Lokalisation	UW-QoL	PEC	1 Jahr post OP	139	bessere LQ mit mikrovaskulären freien Lappen, aber kein Unterschied zwischen den Lappen; Zusammenhang zwischen Lokalisation und LQ
Wan et al. (2011)	UK-Rekonstruktion	UW-QoL	PEC	kein fester Zeitpunkt	252	Eine Rekonstruktionsplatte hängt mit einer schlechteren LQ zusammen
van Gemert et al. (2015)	UK-Rekonstruktion	EORTC	PEC (UK)	kein fester Zeitpunkt	37	kein Zusammenhang
Yang et al. (2014)	UK-Rekonstruktion	OHIP, UW-QoL	PEC	kein fester Zeitpunkt	34	mikrovaskulärer Fibula-Lappen schneidet besser ab
Laverick et al. (2004)	Neck Dissection	UW-QoL	PEC	prä OP; 6, 12 und <18 Mo post OP	287 (196)	je radikaler die ND, desto schlechter die Schulterfunktion und LQ
Inoue et al. (2006)	Neck Dissection	AAT, eigener Fragebogen	PEC	kein fester Zeitpunkt	74	weniger radikale ND verbessern die postoperative LQ
Hassanein et al. (2005)	subjektive FE	HADS, UW-QoL, EORTC, MAC-Q	PEC	kein fester Zeitpunkt	68	je schlechter der Funktionsstatus, desto schlechter die LQ
Gellrich et al. (2002)	subjektive FE	Bochum Questionnaire on Rehabilitation	PEC	kein fester Zeitpunkt	1.652	Funktionseinschränkungen spielen besonders postoperativ eine wichtige Rolle für die LQ
Van Liew et al. (2014)	Rezidiv	FCRI, HNCI	PEC	kein fester Zeitpunkt	138	je größer die Angst vor einem Rezidiv, desto schlechter die LQ
Northouse et al. (2002)	Rezidiv	FACT, SF-36	Brustkrebs	kein fester Zeitpunkt	189	Das Auftreten eines Rezidivs führt zu einer schlechteren LQ

Tabelle 38: Übersicht der in der Diskussion verwendeten Studien

4.1 Material und Methodenkritik

4.1.1 Die SEL (Skalen zur Erfassung der Lebensqualität)

Die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität können sowohl als Messinstrument für die Forschung, wie auch als Screening in der Krebsbehandlung eingesetzt werden. Verschiedene Studien sprechen sich deutlich für die Verwendung von Screenings im Klinikalltag aus [99, 121, 122]. Sie sollen Patienten unterstützen und eine Möglichkeit bieten ihren Emotionen Ausdruck zu verleihen. Dabei sollten die Fragebögen möglichst keine zusätzliche Belastung darstellen und dementsprechend eine kurze Bearbeitungszeit, sowie ein gutes Verständnis bieten [99, 121]. Beide Aspekte erfüllt die SEL, was sich besonders bei der Befragung der stationären Patienten zeigte. Der Rücklauf der Fragebögen war sehr hoch und viele hatten den Fragebogen schon am nächsten Tag fertig ausgefüllt und keine Probleme bezüglich des Verständnisses geäußert.

Trotzdem kritisieren viele dieser Studien, dass es in diversen Krankenhäusern weder eine Screeningroutine, noch entsprechendes Personal für die Umsetzung gibt. Hinzu kommt, dass wenn Screenings durchgeführt werden, nicht jeder Patient behandelt wird und dass noch nicht ausreichend untersucht wurde, ob das Screening und die gegebenenfalls nachfolgende psychoonkologische Behandlung die Lebensqualität der Patienten wirklich verbessert [99, 123]. Auch wenn diese Kritik angemessen erscheint und es sinnvoll wäre in weiterführenden Studien die Effektivität von Screenings nicht nur in Bezug auf die Entdeckung von Patienten, die psychoonkologische Unterstützung brauchen, zu beschränken, sollte auch der zeitliche Verlauf der Lebensqualität nach dem Screening respektive der Diagnose systematischer beschrieben werden. Denn anhand dieser Informationen ließe sich insgesamt der Einsatz psychoonkologischer Ressourcen im Klinikalltag rational und ökonomisch zuverlässig wirksam einsetzen. Allein in dieser Studie wurde bei der Befragung der Patienten der positive Effekt und Nutzen eines Screenings, Patienten aufzudecken, die Schwierigkeiten mit ihrer Krankheitsverarbeitung haben und sich psychologische Unterstützung wünschen, deutlich. Neben dem alleinigen Ausfüllen der SEL, beantworteten viele Patienten den Fragebogen mit Unterstützung des Doktoranden. Beim Vorlesen der Items eröffneten sich neben der Einschätzung der Zustimmung zu der Aussage, diverse Gesprächsthemen. Es gab einerseits Items, zu denen sich viele Patienten noch keine Gedanken gemacht hatten. Andererseits halfen manche

Items, Gefühle und Gedanken bezüglich der Erkrankung an- und auszusprechen. Viele baten um weiterführende Hilfe in Form einer Selbsthilfegruppe und durch die stationären Psychoonkologen.

Schließlich offenbarte sich im Rahmen der Befragung ein für das Patientenkollektiv spezifischer Vorteil für die Nutzung eines Fragebogens. Bedingt durch die mögliche Lokalisation des Tumors im Bereich der Zunge, kann dies für manche Patienten den kompletten Verlust oder die nötige Teilrekonstruktion der Zunge bedeuten. Weshalb diese Patienten entweder gar nicht sprechen oder erst in der Nachsorge nach Einheilung des Lappens. Demzufolge sind die Patienten zum einen in ihren Ausdrucksmöglichkeiten eingeschränkt und zum anderen können keine oder nur unter erschwerten Bedingungen/Kompromissen zum Beispiel Leitfadenterviews geführt werden. Im Gegensatz dazu stellt das Ausfüllen eines Fragebogens oder, nach Vorlesen der Aussagen, die Beantwortung mit Fingerzeichen kein Problem dar.

Insgesamt zeichnen sich die allgemeinen Vorteile bei der Wahl eines Fragebogens für die Untersuchung der Lebensqualität und ihrer Einflussfaktoren ab, weshalb auch alle Vergleichsstudien verschiedene Fragebögen nutzen. Aufgrund der Diskrepanz der Ergebnisse zu dem überwiegenden Anteil der Arbeitshypothesen und zu den heterogenen Ergebnissen der Vergleichsstudien, muss diskutiert werden, ob sich die SEL im Vergleich zu anderen Studien als Messinstrument bewährt hat.

Hierbei sei zunächst eine Studie hervorzuheben, die einen eigenen Fragebogen für die Messung der Lebensqualität entwickelt hat [124]. Die Entwicklung eines eigenen Messinstrumentes ist kritisch zu beurteilen, da Fragebögen definierte Gütekriterien erfüllen müssen. Zusätzlich müsste in einer Kontrollstudie überprüft werden, ob eine entsprechend gute Validität gegeben war, was aus dieser Studie nicht hervorgeht. Folglich ist fraglich, wie verlässlich dieses Messinstrument die Lebensqualität misst und ihren Zusammenhang mit den klinischen Faktoren darstellen kann. Somit erweist sich die Wahl eines standardisierten Fragebogens als sinnvoller, um kritisch rational zuverlässige und gültige Argumente zu entwickeln.

Bei vielen Fragebögen gibt es krankheitsspezifische Unterschiede. Auf der einen Seite durch Abänderungen bestimmter Items für verschiedene Tumoren, wie bei der SEL oder dem

EORTC oder auf der anderen Seite durch eine spezifischere Itemwahl und Fokus auf den Mundbereich, wie beim OHIP und der UW-QoL.

Die Wahl eines krankheitsspezifischen Fragebogens ist wichtig für die Erfassung spezifischer Belastungen des jeweiligen Patientenkollektivs, die es von anderen Erkrankten unterscheidet. Diese Erfassung oder Messung der Unterschiede nennt sich Änderungssensitivität. Das Ziel ist es interindividuelle Unterschiede im Ausmaß der Veränderung zu bestimmen, mögliche Subgruppen zu entdecken, wo die Intervention stärker greift und Faktoren, die für den Zusammenhang der Veränderung verantwortlich sind, ausfindig zu machen. Eine der Vergleichsstudien, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Art der *Neck Dissection* und der Lebensqualität untersucht haben, verwendet den UW-QoL Fragebogen und bestätigt im Vergleich zu unseren Ergebnissen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität bei radikaleren Formen der *Neck Dissection* [108]. Beim Vergleich der beiden Fragebögen fällt auf, dass der UW-QoL ein spezifisches Item für die Schulterfunktion enthält, wodurch ein Bogen über die Folgen einer *Neck Dissection*, wie zum Beispiel eingeschränkte Schulterfunktion zur Lebensqualität gezogen werden konnten. Bei der SEL ist diese genaue Betrachtung nicht möglich, da sie zwar durch ihre Items viele, sowie den ganzen Körper betreffende Nebenwirkungen und Funktionseinschränkungen abfragt, diese jedoch in Bereiche mit nur einem Item, wie Haut oder Mund und Rachenraum zusammenfasst. Dementsprechend zeichnet sich die SEL durch eine niedrige Änderungssensitivität bezüglich klinischer Nebenwirkungen und Funktionseinschränkungen aus.

Darüber hinaus kann es bei der Aggregation bestimmter Bereiche auf ein Item zu einem so genannten Decken-Effekt kommen. Dieser Effekt tritt auf, wenn die Komplexität eines Items oder einer Skala so klein ist, dass auch Individuen mit einer nicht extremen Ausprägung des gemessenen Merkmales die maximale Antwortoption wählen oder den maximalen Summenscore erreichen. Resultat ist, dass zwischen diesen Individuen nicht unterschieden werden kann, weil die Testobergrenze („Testdecke“) zu niedrig ist. In dieser Studie kann zum Beispiel ein Patient, mit einem Tumor im Wangenbereich, geringe Einschränkungen im Geschmackssinn, aber gleichzeitig enorme Kaubeschwerden haben und einen hohen Wert angeben. Die gleiche Wahl kann ein Patient treffen, der durch die Lokalisation des Tumors an der Zunge, Probleme mit dem Geschmackssinn und Soor hat, aber keine Schwierigkeiten mit dem Kauvorgang. Folglich fällt die Lebensqualität bezüglich

des Items bei beiden Patienten gleich aus, denn der eine Patient hat mehr Probleme und stuft diese zusammengefasst höher ein, als wenn er sie einzeln beurteilen müsste, während bei dem anderen Patienten das eine Problem ausschlaggebend ist. Diese Überlegung und der damit zusammenhängende Effekt konnten jedoch in dieser Studie aufgrund der zu geringen Fallzahl für bestimmte Faktoren statistisch nicht nachgewiesen werden.

Dafür zeichnet sich die SEL durch eine erhöhte Änderungssensitivität im Bezug auf die zeitabhängige Veränderung der Lebensqualität aus. Die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität differenzieren zwischen drei zeitlichen Dimensionen. Diese werden jeweils in einer Subskala zusammengefasst und in dieser Arbeit bei der Auswertung der Arbeitshypothesen separat berücksichtigt. Dieser Aspekt ist entscheidend für die weitere Erforschung des Konstrukts Lebensqualität, da durch Heilungsprozesse und die Adaptationsfähigkeit des Menschen die LQ sich mit der Zeit verändert und individuellen, aber hypothetisch systematischen Schwankungen ausgesetzt ist. Somit liegt mehr Aussagekraft in Befragungen zur Lebensqualität über verschiedene Zeiträume, als zu einem festen Zeitpunkt [125-127].

Bei Betrachtung der Vergleichsstudien fällt auf, dass nur Fragebögen genutzt werden, die ausschließlich eine zeitliche Dimension enthalten. Manche Studien kompensieren dies durch einmalige Befragung der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten oder durch mehrmalige Befragungen der gleichen Patienten zu verschiedenen, festgelegten Zeitpunkten. Obgleich sich die Frage eröffnet, ob dies für eine verlässliche Differenzierung ausreicht. Denn bei drei der Vergleichsstudien wurde mit dem gleichen Fragebogen jeweils die Lokalisation und die Art der Lappenrekonstruktion auf einen Zusammenhang mit der Lebensqualität untersucht. In einer Studie wurde kein fester Zeitpunkt für die Messung festgelegt, bei Einer wurden zu zwei Zeitpunkten und bei der Letzten ausschließlich zu einem Zeitpunkt gemessen. Alle Studien weisen unterschiedliche Ergebnisse auf [107, 109, 128]. Demnach zeichnet sich schon hier ein Zusammenhang zwischen der Zeit und der Lebensqualität ab, was auch in dieser Studie nochmal separat mit der Gesamtwertung der SEL untersucht und bestätigt wurde. Dies wird jedoch im späteren Verlauf bei der Ergebniskritik genauer erörtert.

Abschließend sei festzuhalten, dass standardisierte, krankheitsspezifische Fragebögen im Rahmen der Lebensqualitätsforschung und in diesem Studiendesign eine gute Wahl

darstellen. Neben der Funktion als Messinstrument, können sie gleichzeitig als Screening fungieren, wobei jedoch kritisch zu hinterfragen ist, ob bei Entdeckung von Patienten, die nötige Unterstützung eingeleitet wird und die entsprechende Intervention die Lebensqualität verbessert.

In diesem Studiendesign zeigte die SEL Schwierigkeiten bezüglich der Änderungssensitivität zwischen der Lebensqualität und den klinischen Faktoren, aber dafür eine erhöhte Änderungssensitivität zwischen der LQ und der Zeit auf. Somit trägt die SEL einen Anteil für die Abweichung der Ergebnisse von den Arbeitstheorien bei, aber für eine valide Bestätigung wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll mehrere Fragebögen gleichzeitig bei einem Patientenkollektiv anzuwenden. Auf diese Weise könnte unter gleichen Voraussetzungen der Einfluss der Wahl des Fragebogens auf die Lebensqualität erforscht werden.

Ein interessanter Ansatz zur Integration der zeitlichen und multimodalen Komponenten könnte die Konstruktion eines Messinstrumentes mittels der *Item-Response-Theory* sein. Indem solche Messinstrumente den Fähigkeitsparameter iterativ zuverlässiger schätzen können als Fragebögen der klassischen Testtheorie und dabei ökonomischer in ihrem Einsatz sind, könnten die verschiedenen Nachteile etablierter Verfahren, wie der SEL, der UW-QoL oder dem EORTC ausgeglichen werden. Besonders die Möglichkeit sowohl verschiedene Antwortformate zu kombinieren, als auch differentielle Skalen und Itemfunktionen zu detektieren erscheint in dieser Hinsicht als äußerst relevant.

4.1.2 Einteilung der klinischen Faktoren

Ab dem Zeitpunkt der Diagnose spielen eine Vielzahl an klinischen Faktoren eine Rolle bei der Tumorbehandlung. Die große Anzahl an Faktoren erschwert es diese in einer Studie zusammenzufassen und zu betrachten, weshalb sich viele Studien im Schnitt auf drei klinischen Faktoren fokussieren. In dieser Studie wurden sechs klinische Faktoren untersucht, deren Schwerpunkt sich um die operative Therapiephase der Tumorbehandlung dreht.

Die TNM-Klassifikation bietet durch die klare Gliederung, sowie die Einteilung der Tumorgroße, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasen, als klinischen Faktor eine gute Möglichkeit der Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu anderen Studien. Schwieriger gestaltet sich dies bei den anderen klinischen Faktoren.

Besonders die Einteilung der Lokalisation des Tumors variiert von Studie zu Studie, weshalb in dieser Studie der ICD-10-GM-Schlüssel verwendet wurde. Ein Vorteil liegt in der genauen Klassifizierung der möglichen Bereiche im Gesichts- und Kieferbereich, wodurch sich eine gute Reproduzierbarkeit, sowie Vergleichbarkeit für spätere Studien ergibt. Andererseits führt diese Klassifizierung zu einer relativ hohen Anzahl an Faktorstufen, was wiederum hinsichtlich der Belastbarkeit einer statistischen Analyse eine methodische Herausforderung mit sich bringt. Dementsprechend ist eine große Stichprobe für die Beobachtung einer angemessenen Varianz innerhalb der Faktorstufen, sowie die Gestaltung einer reliablen Messung wichtig.

Demgegenüber weist das Plattenepithelkarzinom Prädilektionsstellen auf, welche gehäuft im Patientenkollektiv festgestellt werden, während andere Stellen kaum auftreten. Auch in unserer Studie ergaben sich drei Entstehungsorte (Ohr, Auge und Parotis) mit nur jeweils einem Patienten. So konnte für die Lokalisation kein post-hoc-Test, der paarweise Mittelwertvergleiche durchführt, berechnet werden. Für die Zukunft wäre es sinnvoller entweder die Patientenzahl zu erhöhen, bis jede Untergruppe eine bestimmte Anzahl erreicht, oder die Voraussetzungen für das Patientenkollektiv spezifischer zu definieren in dem sich nur bestimmte Lokalisationen angeschaut werden.

Darüberhinaus zeichnet sich das Problem ab, dass die Tumore an Grenzen zu zwei Bereichen auftauchen oder wegen ihrer fortgeschrittenen Größe mehrere Teilbereiche überlappen. Dieses Problem wird in keiner Klassifikation berücksichtigt oder mit Hilfe einer Definition bestimmter Bereiche oder Einordnung in Gruppen gelöst. Es obliegt dem jeweiligen Doktoranden, welchem Bereich er den Tumor zuordnet und aufgrund dieser subjektiven Bestimmung nimmt die Reliabilität der Ergebnisse ab. Um dem entgegenzuwirken, wurde in dieser Studie eine neue Faktorstufe (mehrere Teilbereiche überlappend) eingeführt. Auf der einen Seite bringt dies den Vorteil, dass die Ergebnisse nicht durch eine subjektive Entscheidung verfälscht werden. Auf der anderen Seite wird eine Aggregation durchgeführt, die wiederum Tendenzen aufdecken kann, aber gleichzeitig zu einem spezifischen Informationsverlust führt. Um diesen Informationsverlust gering zu halten, wurde bei der Gruppe mehrere Teilbereiche überlappend, die verschiedenen Teilbereiche dokumentiert. So können sie in weiterführenden Studien berücksichtigt und näher untersucht werden.

Ähnliche Hindernisse stellten sich auch mit den Faktoren Art der *Neck Dissection*, Art der Lappenrekonstruktion und Art der Unterkieferrekonstruktion dar. Für die Unterschiede bei der Unterkieferrekonstruktion konnte nur eine kleine Stichprobe aquiriert werden, wodurch es schwieriger ist einen signifikanten Effekt aufzudecken.

Hinzu kommt, dass der einfache Vergleich zwischen den Lappen und zwischen den Unterkieferrekonstruktionen nicht optimal gewählt ist. Die gleichen Lappenarten variieren abhängig vom Patienten und können sich unterschiedlich auf die Lebensqualität auswirken, wodurch im Gesamtvergleich kein signifikanter Unterschied erkannt werden kann. Dieser divergierende Einfluss hängt unter anderem auch vom Operateur und seiner Durchführung ab. Für einen aussagekräftigeren Vergleich müsste ein Studiendesign gewählt werden, bei dem ein Operateur alle Eingriffe durchführt. So wäre näherungsweise eine bessere Vergleichbarkeit aufgrund gleicher Voraussetzungen geschaffen. Noch optimaler wäre ein Studiendesign, wie bei zwei Vergleichsstudien, die den Fokus auf die Unterkieferrekonstruktion gelegt und damit zusätzlich die Lokalisationsmöglichkeiten eingeschränkt haben [110, 129]. Dadurch wird ein möglicher Störfaktor minimiert, denn für jede Lokalisation gibt es entsprechend optimale Lappen zur Rekonstruktion.

Das Auftreten eines Rezidivs als Faktor ist durch seine dichotome Einteilung leicht zu erfassen und zu bewerten. Trotzdem ist die Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv deutlich geringer als die Anzahl ohne Rezidiv, denn die Wahrscheinlichkeit für einen Zweitumor in den ersten zwei Jahren nach Therapieabschluss ist mit 7-30% relativ gering [84, 85].

Somit zeichnete sich insgesamt eine sinnvolle Einteilung und Kategorisierung der klinischen Faktoren ab. Gleichwohl würde bei der Betrachtung der Rekonstruktionsmöglichkeiten ein spezifischeres Studiendesign mit stärkerem Fokus auf die jeweiligen Rekonstruktionen zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen.

4.1.3 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten während der Laufzeit 168 Patienten befragt werden, von denen 101 an der Studie teilgenommen haben. In den vorliegenden Vergleichsstudien wurden zwischen 34 bis 252 Probanden befragt. Eine Ausnahme bildet die Studie von Gellrich et al. (2002), bei der 1.652 Patienten untersucht werden konnten. Somit liegt die Anzahl Probanden dieser Studie im mittleren Bereich.

67 Patienten lehnten aus verschiedenen Gründen die Teilnahme ab. Für drei dieser Patienten lag eine sprachliche Barriere vor, weshalb sie den Fragebogen nicht ausfüllen konnten. Um in einer nächsten Studie diese Patienten mit einzuschließen, könnte der Fragebogen in mehreren Sprachen angefordert und ausgedruckt werden.

Fünf Patienten waren psychisch und/oder physisch nicht in der Lage den Fragebogen auszufüllen. Diese Anzahl konnte durch den Studienleiter gering gehalten werden, da jedem Patienten angeboten wurde den Fragebogen gemeinsam durchzugehen oder zum Beispiel bei einer Lese-Rechtschreib-Schwäche die Aussagen laut vorzulesen.

39 Patienten nahmen den Fragebogen mit nach Hause und gaben diesen nicht mehr zurück. Mutmaßliche Gründe könnten Verständnisprobleme, Abhandenkommen des Fragebogens oder zu lange Fahrtwege und Zeit, um den Fragebogen wieder in der Klinik abzugeben, sein. Deshalb sollte in weiteren Studien besonders bei den Nachsorgeterminen zusätzliche Zeit für die Beantwortung des Fragebogen eingeplant werden, sodass die Studienteilnahme in den Termin einfließt und die Patienten nicht das Gefühl haben, dass Sie extra Zeit dafür aufbringen müssen.

Der Altersdurchschnitt lag bei 65,8 Jahren, was mit dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms bei Männern und Frauen zwischen 63 und 66 Jahren übereinstimmt [1]. Somit liegt das Patientenkollektiv innerhalb des Risikobereichs. Bei sechs der Vergleichsstudien lag der Altersdurchschnitt der Patientengruppen zwischen 53,4 bis 65,5 Jahren, also im Gesamtdurchschnitt bei 60,6 Jahren [107, 110, 128, 130-132]. Damit liegt der Durchschnitt dieser Studie etwas über dem Gesamtdurchschnitt der Vergleichsstudien, aber entspricht wiederum mehr dem in der Literatur angegebenen Wert [1].

Entsprechend der Literaturangaben erkranken im Durchschnitt mehr Männer an einem Plattenepithelkarzinom als Frauen. Das Robert-Koch-Institut gibt eine jährliche Neuerkrankungsrate von 9.369 bei Männern und von 3.740 bei Frauen an, was einem Verhältnis von 2,57:1 zu Gunsten der Frauen entspricht [1, 9]. Das Verhältnis der Geschlechterverteilung der Vergleichsstudien variiert stark von 1,47:1 bis zu 2,78:1, jedoch erkranken immer mehr Männer als Frauen [110, 130]. In diesem Patientenkollektiv waren 60,4% der befragten Probanden männlich und 39,6% weiblich, womit das Verhältnis bei 1,53:1 liegt. Folglich liegt das errechnete Verhältnis unterhalb der Angaben vom Robert-Koch-Institut, deckt sich aber mit der Gewichtung, dass das PEC im Schnitt häufiger beim männlichen Geschlecht auftritt.

Tabak- und übermäßiger Alkoholkonsum gelten neben HPV als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Sie können in bis zu 75% der Fälle die Ursache für den Ausbruch der Erkrankung sein. Dabei spielen sowohl die Dauer der Einnahme, sowie die Menge und Häufigkeit des Konsums eine entscheidende Rolle [9, 22]. In einer Studie von Moreno-López et al. wurde eine Gruppe Patienten mit einem diagnostizierten PEC mit einer Kontrollgruppe hinsichtlich ihres Tabak- und Alkoholkonsums verglichen. Dabei gaben 56 Probanden aus der Kontrollgruppe an Nicht-Raucher zu sein, wohingegen nur 12 Probanden mit diagnostiziertem PEC angaben nicht zu rauchen. 98 der Probanden mit PEC gaben im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit 59 der Probanden an, Raucher oder ehemaliger Raucher zu sein. Darüberhinaus stellte die Studie fest, dass ab einem Alkoholkonsum von 50g/Tag ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms bestand [21]. Nur eine der 13 Vergleichsstudien informierte über den Tabak- und Alkoholkonsum des Patientenkollektivs. Es gaben 86,3% der befragten Patienten an derzeitig oder früher Alkohol getrunken zu haben, sowie 78,4% der Patienten und/oder Raucher gewesen zu sein [131]. Zum Vergleich gaben in dieser Studie 71,7% der Patienten an Alkohol zu konsumieren, wovon 30,3% mehrmals pro Woche bis täglich Alkohol zu sich nahmen. 72,2% der Patienten zählten sich zu ehemaligen oder derzeitigen Rauchern.

Zusammenfassend verdeutlicht dies, dass die Patienten durch ihren im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung erhöhten Tabak- und Alkoholkonsum zu einer Risikogruppe gehören, bei der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms erhöht ist. Gleiches zeigte sich auch bei diesem Patientenkollektiv.

Die beiden Prädilektionsstellen für die Entstehung eines PEC sind gemäß der Literatur die Zunge und der Mundboden. Sie stehen bei der Konsumierung von Alkohol und Tabak ständig mit den schädlichen Noxen in Kontakt. Hinzu kommen anatomischen Besonderheiten, wie zum Beispiel die weniger stark ausgeprägte Keratinisierung des Mundbodens, wodurch die Zellen weniger geschützt und damit anfälliger sind [8, 23]. Diese Beobachtung deckt sich mit den Vergleichsstudien, die die Lokalisation des Tumors dokumentiert haben. Zum Großteil stand dort die Zunge an erster Stelle, dicht gefolgt vom Mundboden [107, 109, 110, 128, 132, 133]. Auch in dieser Studie folgten nach der Kategorie mehrere Teilbereiche überlappend, die Zunge und der Mundboden als häufigste Entstehungsorte. Hinzu kommt, dass die Kategorie mehrere Teilbereiche überlappend sich überwiegend aus Tumoren zusammensetzte, deren Lokalisation oder Ausdehnung über den Zungen- und Mundbodenbereich in benachbarte Bereiche hinaus ging.

Nach Einordnung und Erörterung vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur und Forschungen zeichnet sich in dieser Studie eine repräsentative Stichprobe für ein Patientenkollektiv, welches an einem Plattenepithelkarzinom im Gesichts- und Kieferbereich erkrankte, ab. Demzufolge abweichende Ergebnisse von den Arbeitstheorien andere Ursachen zu Grunde liegen, die in der Ergebniskritik genauer beleuchtet und dargestellt werden.

4.2 Ergebniskritik

Bedingt durch den Fortschritt der Technik und die zunehmende Modernisierung entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten das Behandlungsspektrum der Tumorerkrankung weiter. Es kam zu einem Anstieg der Überlebensrate und damit einhergehender Chronifizierung der Erkrankung. Immer mehr Patienten mussten deutlich länger mit den Folgen und Einschränkungen der Tumorthherapie leben, was wiederum zu einem Wandel der Methoden und Bewertungskriterien zur Beurteilung einer erfolgreichen Behandlung geführt hat. So rückte der Fokus in der Medizin auf ein neues Bewertungskriterium: die Lebensqualität. Sie ist ein komplexes psychologisches Konstrukt, welches in den letzten Jahren vermehrt untersucht worden ist und bereits diverse Einflussfaktoren, von Persönlichkeit über soziales Umfeld bis hin zu klinischen

Faktoren, aufgedeckt werden konnten [2, 4, 13]. Trotzdem ist das Konstrukt samt seiner Einflussfaktoren und der Gewichtung noch nicht vollständig aufgearbeitet.

Im Rahmen dieser Studie wurden sieben Arbeitshypothesen aufgestellt. Mit Hilfe der Ergebnisse konnte H_1 insofern bestätigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und der Lebensqualität vorliegt. Zusätzlich konnte durch die Ergebnisse $H_{2/2a}$ und H_7 belegt werden, bei denen es um den Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den häufigsten Tumorlokalisationen, sowie der Zeit ging.

Die anderen Hypothesen mit dem Fokus auf dem operativen Eingriff und dem Auftreten eines Rezidivs, H_3 bis H_6 , müssen entsprechend der Ergebnisse abgelehnt werden.

Die TNM-Klassifikation folgt einem steigenden Muster, demnach die Tumorgröße und die Anzahl/Größe der Lymphknotenmetastasen bei höherer Einstufung zunimmt. Die naheliegendste Vermutung für den Zusammenhang mit der Lebensqualität, lässt gemäß der Arbeitstheorie auf ein gegenläufiges Verhalten der LQ schließen. Aber bei Betrachtung der Vergleichsstudien fallen die Ergebnisse unterschiedlich aus. In einer dieser Studien konnte kein Zusammenhang dargestellt werden, wohingegen bei den zwei anderen Studien eine positive Korrelation zwischen der höheren Einstufung der TNM-Klassifikation und einer schlechteren Lebensqualität aufgedeckt wurde [107, 132, 134].

Die Ergebnisse dieser Studie konnten nur zum Teil eine Korrelation zwischen der höheren Einstufung des Nodalstatus und einer schlechteren Lebensqualität darlegen. Dieser Zusammenhang wird nur in der Subskala Lebensorientierung (langfristige Lebensqualität) deutlich. Demzufolge beeinflusst der Nodalstatus weder die aktuelle Stimmung (kurzfristige LQ) noch die Grundstimmung (mittelfristige LQ).

Bei genauerer Betrachtung der Verteilung innerhalb des Patientenkollektiv fällt auf, dass bei den beiden Vergleichsstudien nur eine geringe Anzahl von 5 und 6 Patienten für das T4 Stadium akquiriert werden konnten. Im Gegensatz dazu konnten in diesem Patientenkollektiv insgesamt 22 Patienten mit einem T4 Stadium bewertet werden. Mit einer homogenen Patientenverteilung, sowie einer erhöhten Patientenzahl können Mittelwertvergleiche besser statistisch ausgewertet werden.

Insofern kann unter Abgleich mit den Vergleichsstudien festgehalten werden, dass die Größe des Tumors als klinischer Faktor für die Lebensqualität eine nicht so große Rolle

spielt, da sie zwar beeinflusst, welche Therapie ausgewählt wird, aber die Lokalisation entscheidender bezüglich der Operabilität und der Wahl des Lappens zur Rekonstruktion ist. Demgegenüber beeinflusst der Nodalstatus, ob die Operation ausgedehnt wird, beziehungsweise ein zweites Operationsgebiet eröffnet wird. Dieser Erweiterung bringt zusätzliche Nebenwirkungen und mögliche Funktionseinschränkungen, besonders im Schulterbereich, mit sich, die die Lebensqualität des Patienten negativ beeinflussen können.

Im Hinblick auf die Tumorlokalisierung weisen verschiedene Vergleichsstudien, trotz einer ähnlichen Verteilung innerhalb des Patientenkollektivs mit den Prädilektionsstellen Zunge und Mundboden, unterschiedliche Ergebnisse auf. Während in einer Studie von Rana et al. (2015) kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Lebensqualität bewiesen wurde, demonstrierten zwei andere Studien das Gegenteil [107, 109, 128]. Einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und der Lebensqualität veranschaulichten auch die Ergebnisse dieser Studie. Ein möglicher Grund für das Abweichen der Studie von Rana et al. (2015) liegt in der groben Einteilung der Lokalisation. Es fehlt die genaue Aufteilung des Mundbereichs, wie zum Beispiel die Unterscheidung zwischen Mundboden und Wangenschleimhaut oder Alveolarkamm [107]. In den anderen Studien fällt die Lebensqualität für die Zunge/Zungengrund und den Mundboden am schlechtesten im Vergleich zu allen anderen Lokalisationen aus [109, 128]. Dies betont erneut, wie sinnvoll es ist, eine genaue Einteilung der Lokalisation vorzunehmen und dass durch Aggregation Informationen verloren gehen können. Aus diesem Grund muss auch auf eine entsprechend große Stichprobe geachtet werden, sodass für jede Faktorenstufe eine ausreichend große Anzahl an Patienten für eine verlässliche (reliabel) Auswertung zur Verfügung steht. So konnte in dieser Studie ein Zusammenhang aufgedeckt werden, aber erst bei der differenzierten Betrachtung der drei häufigsten Lokalisationen ein spezifischer Unterschied wahrgenommen werden. Bei Patienten mit im Mundboden gelegenen Tumoren fiel die Lebensqualität schlechter aus.

Zusätzlich wird durch die SEL gut veranschaulicht, dass die Lokalisation die langfristige Lebensqualität (Lebensorientierung) und bei separater Betrachtung auch die mittelfristige Lebensqualität (Grundstimmung) beeinflusst.

Die Lokalisationen, bei denen die LQ der Patienten am schlechtesten ausfiel, entsprechen zwei Stellen mit großer Auswirkung auf die Therapie und das Individuum an sich. Genauer gesagt, ist die Zunge das entscheidende Organ für die Kommunikation mit anderen Menschen und wichtig für den Genuss beim Essen, da sie das Schmecken an sich ermöglicht. Wenn der Patient seine Zunge in Abhängigkeit von der Tumorgröße zum Teil oder ganz verliert, führt dies zu Problemen im Alltag und im sozialen Umgang mit seinen Mitmenschen, was sich dann negativ auf die LQ auswirkt.

Beim Mundboden handelt es sich um eine mittige Lokalisation, von wo aus der Tumor meist beidseitig in die Lymphabflusswege metastasiert. Dementsprechend genügt es oft nicht, eine *Neck Dissection* auf einer Seite durchzuführen. Bei Patienten können beidseitige Funktionseinschränkungen im Schulterbereich die Folge sein und alltägliche Handlungen deutlich erschweren. Solche Funktionseinschränkungen werden individuell von jedem Patienten beurteilt und wirken sich entsprechend auf die Lebensqualität aus.

Gleichwohl die Arbeitshypothese, dass eine radikalere Form der *Neck Dissection* mit einer schlechteren Lebensqualität korreliert, aufgrund der Ergebnisse in dieser Studie abgelehnt werden muss, konnte in zwei Vergleichsstudien festgestellt werden, dass eine radikalere *Neck Dissection* zu einer schlechteren Schulterfunktion und Lebensqualität führt. Folglich nimmt die Art der *Neck Dissection* einen Einfluss auf die Lebensqualität [108, 124]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass mittlerweile kaum noch radikale oder erweiterte *Neck Dissections* durchgeführt werden, da selbst bei erhöhten T-Stadien der Lymphknotenbefall nicht so weit ausgedehnt oder benachbarte Strukturen befallen sind. Der Goldstandard ist die selektive ND, die durch ihre geringe Morbidität bei vergleichbar hoher Rezidivfreiheit überzeugt [72-74]. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in diesem Patientenkollektiv wider, in dem bei 67 von 100 Patienten eine selektive oder keine ND durchgeführt wurde. Folglich ist schon hier allein durch die Wahl eines möglichst optimalen und minimalinvasiven Verfahrens die Wahrscheinlichkeit eines negativen Einflusses auf die Lebensqualität, zum Beispiel bedingt durch anschließende Einschränkungen der Schulterfunktion, minimiert bis nicht mehr vorhanden.

Ähnliches gilt für die Rekonstruktion nach Tumorresektion.

Verschiedene Studien mit verschiedenen Studiendesigns konnten keinen Einfluss bei der Wahl des Lappens zur Rekonstruktion auf die Lebensqualität bestätigen [107, 128, 129]. Gleiches zeichnet sich in unseren Ergebnissen ab. In Abhängigkeit von der Defektgröße, sowie der Tumorlokalisation haben sich mit der Zeit verschiedene Lappen/Entnahmestellen, die verschiedene individuelle Vorteile mit sich bringen, für die Rekonstruktion etabliert. Daher wird wahrscheinlich auch durch die bereits optimale Wahl des Lappens der negative Einfluss auf die Lebensqualität minimiert. Jedoch ist dies schwierig zu beurteilen, da nicht nur eine Lappenart für eine spezifische Tumorstelle geeignet ist und viele weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Konstitution des Patienten oder die Erfahrung und Lehrmeinung des Operateurs, Einfluss nehmen.

Trotzdem konnte in einer Studie von Yue et al. (2018) ein Unterschied im Hinblick auf die Lappenwahl gezeigt werden. Dabei wurde zwischen Patienten unterschieden, die mit mikrovaskulären freien Lappen rekonstruiert und welchen die nicht rekonstruiert wurden. Neben der Lebensqualität wurden Funktionen, wie Kauen und Sprechen, verglichen. Die mikrovaskulären freie Lappen schnitten besser ab und korrelierten mit einer höheren Lebensqualität. Jedoch konnte zwischen den jeweiligen freien Lappenarten kein Unterschied dargelegt werden [109]. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass mittlerweile aufgrund der fortgeschrittenen Technik und modernen Medizin die Patienten besser rekonstruiert und versorgt werden können, aber es verschiedene Störvarianzen gibt, die die Wahl des optimalen Lappens beeinflussen und damit den Einfluss auf die Lebensqualität konfundieren. Hier wäre für die Zukunft ein detailliertes Studiendesign mit einem Schwerpunkt auf spezifische Lappen und ihre Auswirkungen in Abhängigkeit vom Verwendungsort sinnvoll.

Bei der Wahl zwischen einem autologen Knochentransplantat zur Unterkieferrekonstruktion oder einer Rekonstruktionsplatte aus Titan oder Stahl, konnten zwei Studien einen Zusammenhang mit der Lebensqualität demonstrieren, während bei einer Studie das Gegenteil eintrat [110, 130, 135]. Entsprechend der letzten Studie konnte in dieser Studie auch kein Zusammenhang mit der Lebensqualität aufgedeckt werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass lediglich 17 Probanden, die entweder mit einem autologen Knochen oder einer Rekonstruktionsplatte rekonstruiert wurden, akquiriert

werden konnten. Zusätzlich wurde bei einzelnen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt die Rekonstruktionsplatte durch autologen Knochen ersetzt. Folglich liegt eine sehr kleine Stichprobe vor, wodurch es statistisch unwahrscheinlich wird, einen Unterschied mit einem engen Konfidenzintervall zu bestimmen.

Vor dem klinischen Hintergrund bietet der autologe Knochen den Vorteil, dass nach vollständiger Einheilung zu einem späteren Zeitpunkt die Patienten mit Implantaten und festsitzendem Zahnersatz versorgt werden können. Dadurch werden fehlende Zähne und Alveolarkammabschnitte optimal ersetzt und dem Patienten ein vernünftiges Kauen ermöglicht. Auf der anderen Seite bedeutet das Verwenden von autologen Knochen ein neues Operationsgebiet für die Donorstelle, eine längere Operationszeit, oft zwei Operationsteams, die parallel arbeiten und eine deutlich längere Genesungszeit. So ein großer und schwerer Eingriff ist nicht für jeden Patienten geeignet, besonders unter Berücksichtigung des erhöhten Altersdurchschnitts. Deshalb wird auch hier für den jeweiligen Patienten das optimalste Verfahren ausgewählt, was wiederum die Wahrscheinlichkeit für einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität minimiert.

Während der Untersuchung, ob ein Rezidiv zu einer schlechteren Lebensqualität führt, fiel bei der Literaturrecherche auf, dass der Forschungsschwerpunkt nicht auf dem tatsächlichen Auftreten eines Rezidivs, sondern auf der Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs liegt. Beispielhaft sei eine Studie von van Liew et al. (2014) genannt, bei der sich eine positive Korrelation zwischen einer großen Angst vor einem Rezidiv und einer schlechten Lebensqualität ergab [131]. In einer anderen Studie mit verschiedenen Fragebögen konnte der gleiche Zusammenhang bestätigt werden. Auch nach einem längeren Zeitraum und dem damit sinkenden Risiko für das Auftreten eines Rezidivs blieb die Sorge bei rund 49% der Patienten bestehen. Jedoch konnte nicht herausgearbeitet werden, ob es Prädiktoren für die Angst vor einem Rezidiv gab [136]. Vor diesem Hintergrund stellen sich zwei Fragen: Kommt die Angst durch die bereits gemachten Erfahrungen mit dem tatsächlichen Ausmaß der Therapie samt Folgen? Und führt dieses Wissen bei der tatsächlichen Diagnose eines Rezidivs zu einer schlechteren Lebensqualität oder erhöht sich die Lebensqualität im Vergleich, da die Patienten besser auf die Situation vorbereitet sind?

Für den direkten Vergleich zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Lebensqualität beschränken sich die Studien größtenteils auf eine Patientenkollektiv mit Brustkrebs. In

diesen Studien wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und/oder einen bis sechs Monate danach befragt. Dabei konnte mit verschiedenen, spezifischen Brustkrebsfragebögen aufgedeckt werden, dass ein Rezidiv zu einer schlechteren Lebensqualität führt [112-114].

Die Ergebnisse in dieser Studie konnten die Arbeitshypothese, dass es eine Korrelation zwischen dem tatsächlichen Auftreten eines Rezidivs und einer schlechteren Lebensqualität gibt, nicht bestätigen. Mögliche Gründe für diese Abweichung liegen zum einen an den unterschiedlichen Patientenkollektiven. Sie unterscheiden sich nicht nur allein durch die divergierende Tumorentität, sondern in diesem Zusammenhang weisen sie auch unterschiedliche demografische Daten, wie zum Beispiel bei Brustkrebs ein erhöhter Frauenanteil, auf. Beide Tumoren beeinflussen abhängig von ihrer Lokalisation und der Behandlung die Individuen anders, was wiederum einen direkten Vergleich erschwert.

Auch im Vergleich zu den Studien, die die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs untersucht haben, stellt dies ein andere Situation für den Patienten im Gegensatz zu der tatsächlichen Diagnose dar [131]. Trotzdem erscheint es nicht schlüssig, dass die Angst vor einem Rezidiv die Lebensqualität verschlechtert, aber die Diagnose nicht. Folglich erweitert sich die oben aufgeworfene Frage, wodurch die Angst vor einem Rezidiv beeinflusst wird und ob diese Angst ihrerseits als Störvarianz die Ergebnisse konfundiert. Die Angst vor der Ungewissheit und einer möglichen lebensbedrohlichen Gefahr oder einer schmerzvollen Therapie könnte einen stärkeren negativen Einfluss ausüben, als das wirkliche Eintreffen dieser Situation und die Möglichkeit aktiv zu reagieren. Für spätere Studien wäre es sinnvoll die Angst vor einem Rezidiv einzuschließen und ihre möglichen Wechselwirkungen mit dem Auftreten eines Rezidivs zu untersuchen.

Abschließend wurde in dieser Studie der Einfluss der Zeit auf das Konstrukt der Lebensqualität untersucht. Die Intention dahinter war, nicht nur durch die Wahl des Fragebogens und die Befragung der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, die zeitlich dynamische Komponente der LQ mit in die Auswertungen einzuschließen, sondern auch den Zusammenhang zwischen der Zeit und der Lebensqualität statistisch darzulegen. Hierbei konnten die Ergebnisse dieser Studie die Hypothese stützen und zusätzlich zeigen, dass die Lebensqualität weniger als ein Jahr nach der Operation schlechter ausfiel, als mehr als ein Jahr nach der Operation. Diese Resultate decken sich mit diversen aktuellen Studien,

die die Lebensqualität von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom über einen Zeitraum von dem Tag der Operation bis zu zehn Jahre danach untersucht haben. Trotz der unterschiedlichen Patientenanzahl und verwendeter Fragebögen änderte sich die Lebensqualität mit der Zeit [137-140]. In zwei der Studien verschlechterte sich die LQ im Zeitraum nach der Behandlung, stieg jedoch ein Jahr danach wieder an [137, 138]. Die anderen beiden Studien konnten durch die langen Beobachtungszeiträume von 4,9 bis zu zehn Jahren demonstrieren, dass die Lebensqualität dynamisch bleibt, aber nicht mehr so großen Schwankungen unterliegt [139, 140].

Daher lässt sich schlussfolgern, dass besonders der chirurgische Eingriff bei der Tumorerkrankung Auswirkungen auf die Lebensqualität nimmt. In vielen Fällen handelt es sich um große und lange Operationen, die zum einen große Veränderungen für den Patienten bereithalten und zum anderen eine lange Regenerationsphase nach sich ziehen. Sie befinden sich in einer Situation, über die sie aufgeklärt worden sind, aber deren tatsächliches Ausmaß für viele erst im Nachhinein greifbar wird. Diese Erfahrung wird von jedem Patienten individuell bewertet und nimmt Einfluss auf die Lebensqualität. Mit fortschreitender Zeit beginnt die Heilung und der Lernprozess mit der neuen Situation umzugehen, wodurch die Lebensqualität wieder ansteigt. Dies verdeutlicht, dass Screenings und deren nachfolgende psychologische Unterstützung nicht nur vor der Therapie, sondern kurz im Anschluss und auch noch in der Nachsorge von Bedeutung sind. Für jeden Patienten sollte die Lebensqualität regelmäßig kontrolliert werden und bei Bedarf interveniert werden.

Darüber hinaus unterstreicht dies erneut, dass die Messung der Lebensqualität zu einem festen Zeitpunkt nicht repräsentativ ist und es sinnvoller ist, sie zu verschiedenen Zeitpunkten zu dokumentieren und auszuwerten. Das Konstrukt Lebensqualität ist dynamisch und wird kurzfristig, mittelfristig und langfristig durch verschiedene Faktoren beeinflusst.

4.3 Schlussfolgerung

Nach ausführlicher Erörterung der Methodik und Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung und Literatur lässt sich zusammenfassen, dass klinische Faktoren eine Rolle in dem Konstrukt Lebensqualität spielen.

Wie groß und ob überhaupt ein Einfluss entdeckt wurde, hing stark vom jeweiligen Studiendesign ab.

Bei genauerer Betrachtung dieser Studie liegt als Basis ein repräsentatives Patientenkollektiv vor. Die Wahl eines standardisierten, krankheitsspezifischen Fragebogens erwies sich als sinnvoll. Trotzdem zeigte die SEL Schwächen bei der Messung der Lebensqualität für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Gesichts- und Kieferbereich. Auch bei der Wahl und Bewertung der klinischen Faktoren ergaben sich in der Diskussion neue Ansätze und optimalere Einteilungen. Für späterer Studien würde eine erhöhte Patientenzahl, der Fokus auf ein spezifisches Klientel innerhalb des Kollektivs oder auf spezielle Gruppen eines klinischen Faktors, sowie die Verwendung mehrerer Fragebögen in verschiedenen Sprachen zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen.

Trotz dieser möglichen Optimierungen oder gerade wegen dieser Schwierigkeiten bei der Messung des Einflusses der klinischen Faktoren auf die Lebensqualität und die heterogene Studienlage, zeichnet sich die zeitliche Komponente der Lebensqualität ab.

Die klinischen Faktoren und ihr Einfluss ändern sich mit der Zeit, was zum einen durch die Auswertung und dem Vergleich der Lebensqualität zu verschiedenen Zeitpunkten, sowie durch die Beurteilung der Ergebnisse in Abhängigkeit von den einzelnen Subskalen der SEL, unterstrichen wird. Diese dynamischen Veränderungen erschweren die Evaluation des Einflusses der klinischen Faktoren.

In Übereinstimmung mit einer Studie von Sisoletsky et al. (2017) lässt sich schlussfolgern, dass klinische Faktoren veränderbaren „Nebenfaktoren“ entsprechen. Sie spielen vor allem nach dem operativen Eingriff und der Therapie eine größere Rolle, die aber mit der Zeit aufgrund des Heilungsprozesses und der Adaptation des Menschen immer kleiner wird. Dann überwiegen stabile Faktoren, wie zum Beispiel die Persönlichkeit, und üben einen größeren Einfluss auf die Entwicklung der Lebensqualität aus [96].

4.4 Ausblick

Alles in allem zeigt sich, dass solche Erkenntnisse die Lebensqualität greifbarer und verständlicher machen, aber noch mehr Forschung in diesem Bereich betrieben werden muss. Neben dem Forschungsaspekt sollten die standardisierten Fragebögen vermehrt im Klinikalltag als Screenings eingesetzt werden. So könnte parallel zur Forschung die Lebensqualität der Patienten kontrolliert und bei Bedarf interveniert werden. Besonders im Hinblick auf den operativen Eingriff und seine Auswirkungen auf die Lebensqualität, wäre eine Schulung über die Verwendung von Screenings für die Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen sinnvoll. Abgesehen von der Tatsache, dass sie den Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis in die Nachsorge begleiten, könnten sie durch ihr zusätzliches medizinisches Fachwissen Patienten besser einschätzen, sowie mitbeurteilen und bei nötiger Intervention den Psychoonkologen konsultieren. Durch die zeiteffizienten Screenings und die fachübergreifende Integration von Personal kann der Patient besser und personalisierter betreut werden.

5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überblick der genannten Risikofaktoren eines Plattenepithelkarzinoms	5
Abb. 2: Erstvorstellungen von Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf in der Ambulanz	11
Abb. 3: Vorgehen bei einer idiopathischen Mundschleimhautveränderung und die diagnoseabhängige Therapie	16
Abb. 4: Mögliche Therapieabläufe in Abhängigkeit von der Diagnostik und dem Staging	20
Abb. 5: Halslymphknoteneinteilung nach Robbin [53]	22
Abb. 6: Die zeitabhängigen Komponenten und ihr Einfluss auf die Lebensqualität	27
Abb. 7: Lebensqualität als Konstrukt mit ihren Einzelelementen	28
Abb. 8: Anzahl der befragten Patienten	44
Abb. 9: Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs	45
Abb. 10: Lokalisation des Tumors in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv	47
Abb. 11: Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und der Lebensorientierung	51
Abb. 12: Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und der Lebensorientierung	53

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von Mundschleimhautveränderungen in präkanzerösen Läsionen und Bedingungen mit ihren Unterformen	10
Tabelle 2: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle und Lippe	18
Tabelle 3: R-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle und der Lippe	19
Tabelle 4: Die Tumorstadien nach UICC-Kriterien für Tumore der Mundhöhle und Lippe	19
Tabelle 5: Darstellung der einzelnen Bereiche von der SEL, dem UW-QoL und dem OHIP	36
Tabelle 6: Beispielitems der SEL	37
Tabelle 7: Beispielitems des UW-QoL [113]	38
Tabelle 8: Beispielitems des OHIP	38
Tabelle 9: Erhobene klinische Faktoren und ihre Gruppeneinteilung	39
Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden	45
Tabelle 11: Patientenverteilung in Abhängigkeit von Geschlecht und den Risikofaktoren: Rauchen und Alkoholkonsum	46
Tabelle 12: Shapiro-Wilk-Test für die SEL und ihre Subskalen: aktuelle Stimmung, Grundstimmung und Lebensorientierung	48
Tabelle 13: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	49
Tabelle 14: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	49
Tabelle 15: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für das T-Stadium	50
Tabelle 16: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für das N-Stadium	50

Tabelle 17: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	52
Tabelle 18: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Lokalisation des Tumors	53
Tabelle 19: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	54
Tabelle 20: Levene-Test für die häufigsten Tumorlokalisationen	54
Tabelle 21: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die häufigste Tumorlokalisation	55
Tabelle 22: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	56
Tabelle 23: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	56
Tabelle 24: Levene-Test für die Art der ND und die Anzahl der operierten Seiten	57
Tabelle 25: ANOVA für die Art der ND	57
Tabelle 26: ANOVA für die Anzahl der operierten Seiten	57
Tabelle 27: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	58
Tabelle 28: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Art der Lappenrekonstruktion	59
Tabelle 29: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	59
Tabelle 30: Levene-Test für die Art der UK-Rekonstruktion	60
Tabelle 31: ANOVA für die Art der UK-Rekonstruktion	60
Tabelle 32: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	61
Tabelle 33: Levene-Test für das Auftreten eines Rezidivs	61
Tabelle 34: ANOVA für das Auftreten eines Rezidivs	61
Tabelle 35: Gruppenverteilung mit Mittelwerten und Standardabweichung	62
Tabelle 36: Levene-Test für die Zeit	62
Tabelle 37: ANOVA und Kruskal-Wallis-Test für die Zeit	62
Tabelle 38: Übersicht der in der Diskussion verwendeten Studien	64

7 Literaturverzeichnis

1. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/14 (Robert-Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg)).
2. D'Antonio, L.L., Long, S.A., Zimmerman, G.J., Peterman, A.H., Petti, G.H., and Chonkich, G.D. (1998). Relationship between Quality of Life and Depression in Patients with Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope* 108.
3. van't Spijker, A., Trijsburg, R., and Duivenvoorden, H. (1997). Psychological Sequelae of Cancer Diagnosis. *Psychosomatic Medicine* 59, 280-293.
4. Bullinger, M. (2014). Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 108, 97-103.
5. Rana, M., Gellrich, N.C., Czens, F., Kanatas, A., and Rana, M. (2014). Coping with oral cancer: the impact of health and disease-related personality traits. *Support Care Cancer* 22, 2981-2986.
6. Rana, M., Kanatas, A., Herzberg, P.Y., Gellrich, N.C., and Rana, M. (2015). Relevance of psychosocial factors to quality of life in oral cancer and oral lichen planus: a prospective comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53, 621-626.
7. Meggiolaro, E., Berardi, M.A., Andritsch, E., Nanni, M.G., Sirgo, A., Samorì, E., Farkas, C., Ruffilli, F., Caruso, R., Bellé, M., et al. (2016). Cancer patients' emotional distress, coping styles and perception of doctor-patient interaction in European cancer settings. *Palliative and Supportive Care* 14, 204-211.
8. Bagan, J., Sarrion, G., and Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncology* 46, 414-417.
9. Ernani, V., and Saba, N.F. (2015). Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology* 89, 187-195.
10. Boscolo-Rizzo, P., Pawlita, M., and Holzinger, D. (2016). From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treatment Reviews* 42, 24-29.
11. Buttler, G.J.Z.f.G.u.G. (2003). Steigende Lebenserwartung – was verspricht die Demographie? 36, 90-94.
12. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (Robert-Koch-Institut (Hrsg)).
13. Schoelch, M.L., Regezi, J.A., Dekker, N.P., Ng, I.O.L., McMillan, A., Ziober, B.L., Le, Q.T., Silverman, S., and Fu, K.K. (1999). Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 35, 333-342.
14. Tsantoulis, P.K., Kastrinakis, N.G., Tourvas, A.D., Laskaris, G., and Gorgoulis, V.G. (2007). Advances in the biology of oral cancer. *Oral Oncology* 43, 523-534.
15. Hartwell, L., and Kastan, M. (1994). Cell cycle control and cancer. 266, 1821-1828.
16. Braakhuis, B.J.M., Tabor, M.P., Kummer, J.A., Leemans, C.R., and Brakenhoff, R.H. (2003). A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization. *Cancer Research* 63, 1727.
17. Pande, P., Mathur, M., Shukla, N.K., and Ralhan, R. (1998). pRb and p16 protein alterations in human oral tumorigenesis. *Oral Oncology* 34, 396-403.
18. Mashberg, A., and Samit, A. (1995). Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. 45, 328-351.

19. Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H., and Forastiere, A.A. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology* *11*, 781-789.
20. Hecht, S.S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer* *3*, 733.
21. Moreno-López, L.A., Esparza-Gómez, G.C., González-Navarro, A., Cerero-Lapiedra, R., González-Hernández, M.J., and Domínguez-Rojas, V. (2000). Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncology* *36*, 170-174.
22. Reidy, J., McHugh, E., and Stassen, L.F.A. (2011). A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *The Surgeon* *9*, 278-283.
23. Neville, B.W., and Day, T.A. (2002). Oral Cancer and Precancerous Lesions. *52*, 195-215.
24. Maier, H., Tisch, M., Conradt, C., and Pötschke-Langer, M. (1999). Alkoholkonsum und Krebs des oberen Aerodigestivtraktes bei Frauen. *Dtsch med Wochenschr* *124*, 851-854.
25. Allison, D.B., and Maleki, Z. (2016). HPV-related head and neck squamous cell carcinoma: An update and review. *Journal of the American Society of Cytopathology* *5*, 203-215.
26. Mydlarz, W.K., Chan, J.Y.K., and Richmon, J.D. (2015). The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer. *Oral Oncology* *51*, 305-313.
27. Arenz, A., Ziemann, F., and Mayer, C. (2014). Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines due to cell cycle dysregulation and induction of apoptosis. *Strahlentherapie und Onkologie* *190*.
28. Pindborg, J.J., Reichart, P.A., Smith, C.J., and van der Waal, I. eds. (1997). *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*, 2 Edition (Berlin: Springer).
29. Straßburg, M., and Knolle, G. (1991). *Farbatlas und Lehrbuch der Mundschleimhauterkrankungen*, Volume 3, (Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH).
30. Bewley, A.F., and Farwell, D.G. (2017). Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinics in Dermatology* *35*, 461-467.
31. Reichart, P.A., and Philipsen, H.P.J.M.-., *Kiefer- und Gesichtschirurgie* (2003). Proliferative verruköse Leukoplakie. *7*, 164-170.
32. Bagan, J.V., Jiménez-Soriano, Y., Diaz-Fernandez, J.M., Murillo-Cortés, J., Sanchis-Bielsa, J.M., Poveda-Roda, R., and Bagan, L. (2011). Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases. *Oral Oncology* *47*, 732-735.
33. Reichart, P.A., and Philipsen, H.P. (2005). Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncology* *41*, 551-561.
34. Maymone, M.B.C., Greer, R.O., Kesecker, J., Sahitya, P.C., Burdine, L.K., Cheng, A.-D., Maymone, A.C., and Vashi, N.A. (2019). Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Journal of the American Academy of Dermatology* *81*, 59-71.
35. Cantarelli Morosolli, A.R., Schubert, M.M., and Niccoli-Filho, W.J.L.i.M.S. (2006). Surgical treatment of erythroleukoplakia in lower lip with carbon dioxide laser radiation. *21*, 181-184.
36. Dunsche, A., and Härle, F. (2000). Die Krebsvorstufen der Mundschleimhaut - eine Übersicht. *Laryngo-Rhino-Otol* *79*, 423-427.

37. Höller, S., and Hitz Lindenmüller, I.J.D.M.-C. (2018). Oraler Lichen planus. *11*, 4-11.
38. Bombeccari, G.P., Guzzi, G., Tettamanti, M., Gianni, A.B., Baj, A., Pallotti, F., and Spadari, F. (2011). Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* *112*, 328-334.
39. Cheng, Y.-S.L., Gould, A., Kurago, Z., Fantasia, J., and Muller, S. (2016). Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* *122*, 332-354.
40. Andreasen, J.O. (1968). Oral lichen planus: I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* *25*, 31-42.
41. Eisen, D. (2002). The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* *46*, 207-214.
42. Siponen, M., Huuskonen, L., Kallio-Pulkinen, S., Nieminen, P., and Salo, T. (2017). Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial. *Oral Dis* *23*, 660-668.
43. (2012). S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW (Hrsg.), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.), Deutsche Krebshilfe e.V. (Hrsg.)).
44. LeHew, C.W., Epstein, J.B., Kaste, L.M., and Choi, Y.-K. (2010). Assessing oral cancer early detection: clarifying dentists' practices. *70*, 93-100.
45. Klosa, K., Wiltfang, J., Wenz, H.-J., Koller, M., and Hertrampf, K. (2011). Dentists' opinions and practices in oral cancer prevention and early detection in Northern Germany. *European Journal of Cancer Prevention* *20*.
46. Yellowitz, J.A., Horowitz, A.M., Drury, T.F., and Goodman, H.S. (2000). Survey of U.S. dentists' knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *The Journal of the American Dental Association* *131*, 653-661.
47. Warnakulasuriya, K., and Johnson, N. (1999). Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *5*, 10-14.
48. Carrard, V.C., and van der Waal, I. (2018). A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* *23*, e59-e64.
49. Atula, T.S., Grénman, R., Varpula, M.J., Kurki, T.J.I., and Klemi, P.-J. (1996). Palpation, ultrasound, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients. *18*, 545-551.
50. Kujan, O., Desai, M., Sargent, A., Bailey, A., Turner, A., and Sloan, P. (2006). Potential applications of oral brush cytology with liquid-based technology: Results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncology* *42*, 810-818.
51. Gandolfo, S., Pentenero, M., Broccoletti, R., Pagano, M., Carrozzo, M., and Scully, C. (2006). Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: Clinical and histological assessment. *Oral Oncology* *42*, 88-94.
52. Rana, M., Zapf, A., Kuehle, M., Gellrich, N.-C., and Eckardt, A.M. (2012). Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *21*, 460-466.

53. Regezi, J.A., Sciubba, J.J., and Jordan, R.C.K. eds. (2017). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 7 Edition (ELSEVIER).
54. Grajewski, S., and Groneberg, D. (2009). Leukoplakie und Erythroplakie – Zwei orale Präkursorläsionen. *Laryngo-Rhino-Otol* 88, 666-675.
55. Philipsen, H.P., and Reichart, P.A. (2002). Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. 31, 253-258.
56. Gu, D.H., Yoon, D.Y., Park, C.H., Chang, S.K., Lim, K.J., Seo, Y.L., Yun, E.J., Choi, C.S., and Bae, S.H. (2010). CT, MR, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiologica* 51, 1111-1119.
57. Andrie, J., Scharfetter, V.H., Schwentner, I., Deibl, M., and Sprinzl, G.M. (2009). Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *The Journal of Laryngology & Otology* 123, 885-888.
58. Hafidh, M.A., Lacy, P.D., Hughes, J.P., Duffy, G., Timon, C.V.J.E.A.o.O.-R.-L., Head, and Neck (2006). Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. 263, 853.
59. Haerle, S.K., Strobel, K., Hany, T.F., Sidler, D., and Stoeckli, S.J. (2010). 18F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. 32, 319-325.
60. Haddad, R.I., and Shin, D.M. (2008). Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359, 1143-1154.
61. Metcalfe, E., Aspin, L., Speight, R., Ermiş, E., Ramasamy, S., Cardale, K., Dyker, K.E., Sen, M., and Prestwich, R.J.D. (2017). Postoperative (Chemo)Radiotherapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas: Outcomes and Patterns of Failure. *Clinical Oncology* 29, 51-59.
62. Sutton, D.N., Brown, J.S., Rogers, S.N., Vaughan, E.D., and Woolgar, J.A. (2003). The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 32, 30-34.
63. Beitler, J.J., Smith, R.V., Silver, C.E., Quish, A., Deore, S.M., Mullokandov, E., Fontenla, D.P., Wadler, S., Hayes, M.K., and Vikram, B. (1998). Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: The addition of brachytherapy improves local control. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 40, 313-317.
64. Rana, M., Essig, H., Eckardt, A.M., Tavassol, F., Ruecker, M., Schramm, A., and Gellrich, N.-C. (2012). Advances and Innovations in Computer-Assisted Head and Neck Oncologic Surgery. 23, 272-278.
65. Shah, J.P., and Gil, Z. (2009). Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncology* 45, 394-401.
66. Brown, J.S., Magennis, P., Rogers, S.N., Cawood, J.I., Howell, R., and Vaughan, E.D. (2006). Trends in head and neck microvascular reconstructive surgery in Liverpool (1992–2001). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 44, 364-370.
67. Martola, M., Lindqvist, C., Hänninen, H., and Al-Sukhun, J. (2007). Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 80B, 345-352.
68. Brown, J., Bekiroglu, F., and Shaw, R. (2010). Indications for the scapular flap in reconstructions of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 48, 331-337.

69. Tsai, C.-C., Wu, S.-L., Lin, S.-L., Ko, S.-Y., Chiang, W.-F., and Yang, J.-W. (2016). Reducing Trismus After Surgery and Radiotherapy in Oral Cancer Patients: Results of Alternative Operation Versus Traditional Operation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 74, 1072-1083.
70. Robbins, K., Clayman, G., Levine, P.A., and et al. (2002). Neck dissection classification update: Revisions proposed by the american head and neck society and the american academy of otolaryngology–head and neck surgery. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 128, 751-758.
71. Rastogi, S., Sharma, A., Choudhury, R., Tripathi, S., Al Wayli, H., Amrithraj, A., and Reddy, M.P. (2018). Is Superselective Neck Dissection Safer Than Supraomohyoid Neck Dissection for Oral Carcinoma Patients With N0 Neck in Terms of Shoulder Morbidity and Recurrence Rate? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 76, 647-655.
72. Essig, H., Warraich, R., Zulfiqar, G., Rana, M., Eckardt, A.M., Gellrich, N.C., and Rana, M. (2012). Assessment of cervical lymph node metastasis for therapeutic decision-making in squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a prospective clinical analysis. *World J Surg Oncol* 10, 253.
73. Andersen, P.E., Warren, F., Spiro, J., and et al. (2002). Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 128, 1180-1184.
74. Capote, A., Escorial, V., Muñoz-Guerra, M.F., Rodríguez-Campo, F.J., Gamallo, C., and Naval, L. (2007). Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? 29, 3-11.
75. Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D.M., Cohen, R.B., Jones, C.U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., et al. (2006). Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. 354, 567-578.
76. Nichols, A.C., Yoo, J., Hammond, J.A., Fung, K., Winquist, E., Read, N., Venkatesan, V., MacNeil, S.D., Ernst, D.S., Kuruvilla, S., et al. (2013). Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy vs. Trans-Oral Robotic Surgery (ORATOR) – study protocol for a randomized phase II trial. 13, 133.
77. Epstein, J.B., Thariat, J., Bensadoun, R.J., Barasch, A., Murphy, B.A., Kolnick, L., Popplewell, L., and Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 62, 400-422.
78. Toledano, I., Graff, P., Serre, A., Boisselier, P., Bensadoun, R.-J., Ortholan, C., Pommier, P., Racadot, S., Calais, G., Alfonsi, M., et al. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiotherapy and Oncology* 103, 57-62.
79. Villa, A., and Sonis, S. (2016). Toxicities associated with head and neck cancer treatment and oncology-related clinical trials. *Current Problems in Cancer* 40, 244-257.
80. Sonis, S.T., and Fey, E.G. (2002). Oral Complications of Cancer Therapy. *Oncology* 16.
81. Marta, G.N., William, W.N., Feher, O., Carvalho, A.L., and Kowalski, L.P. (2015). Induction chemotherapy for oral cavity cancer patients: Current status and future perspectives. *Oral Oncology* 51, 1069-1075.
82. Pignon, J.-P., Maître, A.I., Maillard, E., and Bourhis, J. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 92, 4-14.

83. Boysen, M., Lövdal, O., Winther, F., and Tausjö, J. (1992). The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer* 28, 426-430.
84. Rana, M., Gellrich, N.C., and Rana, M. (2015). Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages. *Clin Oral Investig* 19, 481-488.
85. Haughey, B.H., Arfken, C.L., Gates, G.A., and Harvey, J. (1992). Meta-Analysis of Second Malignant Tumors in Head and Neck Cancer: The Case for an Endoscopic Screening Protocol. 101, 105-112.
86. Küchler, T., and Berend, M.J.D.O. (2011). Lebensqualität in der Onkologie – Grundlagen und Anwendungsbereiche. 17, 1155-1160.
87. Leiberich, P., Averbek, M., Grote-Kusch, M., Schroeder, A., Olbrich, E., and Kalden, J.R. (1993). Lebensqualität von Tumorkranken als multidimensionales Konzept. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse* 39, 26-37.
88. Schuhmacher, J., Klaiberg, A., and Brähler, E. eds. (2003). Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden (Hogrefe).
89. Radoschewski, M.J.B.-G.-G. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. 43, 165-189.
90. Angermeyer, M.C., Kilian, R., and Matschinger, H. eds. (2000). WHOQOL-100 und WHOQOL- Bref. Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität (Göttingen: Hogrefe).
91. Averbek, M., Leiberich, P., Grote-Kusch, M.T., Olbrich, E., Schroeder, A., Brieger, M., and Schumacher, K. (1997). Scales of Assessment of Quality of Life (SEL)+. (Harcourt Test Services: Frankfurt).
92. Biggs, A., Brough, P., and Drummond, S. (2017). Lazarus and Folkman's psychological stress and coping theory. *The handbook of stress and health*, 349-364.
93. Folkman, S. (1984). Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *Journal of personality and social psychology* 46, 839-852.
94. Folkman, S. (1997). Positive psychological states and coping with severe stress. *Social science & medicine* (1982) 45, 1207-1221.
95. Mehnert, A., Lehmann, C., Cao, P., and Koch, U. (2006). Assessment of Psychosocial Distress and Resources in Oncology - A Literature Review About Screening Measures and Current Developments. *Psychother Psych Med* 56, 462-479.
96. Siolefsky, F., Rana, M., Herzberg, P.Y., Gellrich, N.-C., and Rana, M. (2017). Screening for psychological distress: A new approach to identify the patient's psychological needs in a pilot study on oral cancer patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 45, 1133-1137.
97. Mitchell, A.J. (2007). Pooled Results From 38 Analyses of the Accuracy of Distress Thermometer and Other Ultra-Short Methods of Detecting Cancer-Related Mood Disorders. *Journal of clinical oncology* 25, 4670-4681.
98. Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C., and Piantadosi, S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology* 10.
99. Krebber, A.-M.H., Jansen, F., Cuijpers, P., Leemans, C.R., and Verdonck-de Leeuw, I.M.J.S.C.i.C. (2016). Screening for psychological distress in follow-up care to identify head and neck cancer patients with untreated distress. 24, 2541-2548.

100. Rana, M., Czens, F., Wingartz, F., Gellrich, N.-C., and Rana, M. (2016). Doctors' tacit knowledge on coping processes of oral cancer patients: A qualitative study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 44, 1977-1983.
101. Wall, L.R., Cartmill, B., Ward, E.C., Hill, A.J., Isenring, E., Byrnes, J., Chambers, S., Dunn, J., Nixon, J., Whelan, J., et al. (2016). "ScreenIT": Computerized screening of swallowing, nutrition and distress in head and neck cancer patients during (chemo)radiotherapy. *Oral Oncology* 54, 47-53.
102. Schliephake, H., and Jamil, M.U. (2002). Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 31, 427-433.
103. Infante-Cossio, P., Torres-Carranza, E., Cayuela, A., Hens-Aumente, E., Pastor-Gaitan, P., and Gutierrez-Perez, J.L. (2009). Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 38, 1052-1058.
104. Airoidi, M., Garzaro, M., Raimondo, L., Pecorari, G., Giordano, C., Varetto, A., Caldera, P., and Torta, R. (2011). Functional and psychological evaluation after flap reconstruction plus radiotherapy in oral cancer. *Head & Neck* 33, 458-468.
105. Veldhuis, D., Probst, G., Marek, A., Noack, V., Ural, A., Adamietz, I., Dazert, S., and Minovi, A. (2016). Tumor site and disease stage as predictors of quality of life in head and neck cancer: a prospective study on patients treated with surgery or combined therapy with surgery and radiotherapy or radiochemotherapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273, 215-224.
106. Hammerlid, E., Silander, E., Hörnestam, L., and Sullivan, M. (2001). Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—A longitudinal study. *23*, 113-125.
107. Rana, M., Kanatas, A., Herzberg, P.Y., Khoschdell, M., Kokemueller, H., Gellrich, N.C., and Rana, M. (2015). Prospective study of the influence of psychological and medical factors on quality of life and severity of symptoms among patients with oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 53, 364-370.
108. Laverick, S., Lowe, D., Brown, J.S., Vaughan, E., and Rogers, S.N. (2004). The impact of neck dissection on health-related quality of life. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 130, 149-154.
109. Yue, J., Zhuo, S., Zhang, H., Liu, X., and Zhang, W. (2018). Long-term quality of life measured by the University of Washington QoL questionnaire (version 4) in patients with oral cancer treated with or without reconstruction with a microvascular free flap. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56, 475-481.
110. Yang, W., Zhao, S., Liu, F., and Sun, M. (2014). Health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: reconstruction with free fibula flap. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 19, e414-e418.
111. Gellrich, N.-C., Schimming, R., Schramm, A., Schmalohr, D., Bremerich, A., and Kugler, J. (2002). Pain, function, and psychologic outcome before, during, and after intraoral tumor resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 60, 772-777.
112. Okamura, H., Watanabe, T., Narabayashi, M., Katsumata, N., Ando, M., Adachi, I., Akechi, T., and Uchitomi, Y. (2000). Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Research and Treatment* 61, 131-137.

113. Northouse, L.L., Mood, D., Kershaw, T., Schafenacker, A., Mellon, S., Walker, J., Galvin, E., and Decker, V. (2002). Quality of Life of Women With Recurrent Breast Cancer and Their Family Members. *Journal of Clinical Oncology* 20, 4050-4064.
114. Bull, A.A., Meyerowitz, B.E., Hart, S., Mosconi, P., Apolone, G., and Liberati, A. (1999). Quality of life in women with recurrent breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 54, 47-57.
115. Allison, P.J., Locker, D., and Feine, J.S. (1997). Quality of life: A dynamic construct. *Social Science & Medicine* 45, 221-230.
116. Lowe, D., and Rogers, S.N. (2018). University of Washington Quality of Life Questionnaire - Guidance for scoring and presentation. 4.1, 19.
117. Weymuller, J., Ernest A., Alsarraf, R., Yueh, B., Deleyiannis, F.W.-B., and Coltrera, M.D. (2001). Analysis of the Performance Characteristics of the University of Washington Quality of Life Instrument and Its Modification (UW-QOL-R). *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 127, 489-493.
118. John, M.T., Patrick, D.L., and Slade, G.D. (2002). The German version of the Oral Health Impact Profile – translation and psychometric properties. 110, 425-433.
119. Schilephake, H. UoW-QoL Version 4 German. (Merseyside Regional Head & Neck Cancer, Aintree Hospital, Liverpool).
120. WHO (2018). ICD-10-GM Version 2019. Volume 2018. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information).
121. Mitchell, A.J. (2013). Screening for cancer-related distress: When is implementation successful and when is it unsuccessful? *Acta Oncologica* 52, 216-224.
122. Carlson, L.E., Groff, S.L., Maciejewski, O., and Bultz, B.D. (2010). Screening for Distress in Lung and Breast Cancer Outpatients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 28, 4884-4891.
123. Palmer, S.C., van Scheppingen, C., and Coyne, J.C. (2011). Clinical Trial Did Not Demonstrate Benefits of Screening Patients With Cancer for Distress. *Journal of Clinical Oncology* 29, e277-e278.
124. Inoue, H., Nibu, K.-i., Saito, M., Otsuki, N., Ishida, H., Onitsuka, T., Fujii, T., Kawabata, K., and Saikawa, M. (2006). Quality of Life After Neck Dissection. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 132, 662-666.
125. Kollbrunner, J., Zbären, P., and Quack, K. (2001). Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der MundhöhleEine deskriptive Studie der psychosozialen Auswirkungen von Krankheit und primär chirurgischer Therapie in 3 Teilen – Teil 1: Quantität und Qualität des Lebens. *HNO* 49, 985-997.
126. Kollbrunner, J., Zbären, P., and Quack, K. (2001). Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der MundhöhleTeil 2: Krankheitsverarbeitung: Coping, Angst und Depressivität. *HNO* 49, 998-1007.
127. Kollbrunner, J., Zbären, P., and Quack, K. (2001). Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der MundhöhleTeil 3: Hinweise zur präoperativen Abschätzung der individuellen therapeutischen Belastbarkeit. *HNO* 49, 1008-1018.
128. Breeze, J., Rennie, A., Dawson, D., Tipper, J., Rehman, K.U., Grew, N., and Pigadas, N. (2018). Patient-reported quality of life outcomes following treatment for oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 47, 296-301.
129. Tarsitano, A., Vietti, M.V., Cipriani, R., and Marchetti, C. (2013). Functional results of microvascular reconstruction after hemiglossectomy: free anterolateral thigh flap versus free forearm flap. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 33, 374-379.

130. van Gemert, J., Holtslag, I., van der Bilt, A., Merkx, M., Koole, R., and Van Cann, E. (2015). Health-related quality of life after segmental resection of the lateral mandible: Free fibula flap versus plate reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 43, 658-662.
131. Van Liew, J.R., Christensen, A.J., Howren, B.M., Hynds Karnell, L., and Funk, G.F. (2014). Fear of Recurrence Impacts Health-Related Quality of Life and Continued Tobacco Use in Head and Neck Cancer Survivors *Health Psychology* 33, 373-381.
132. Aarstad, A.K.H., Beisland, E., and Aarstad, H.J. (2012). Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269.
133. Hassanein, K.A.-A.M., Musgrove, B.T., and Bradbury, E. (2005). Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 33, 404-409.
134. Ronis, D.L., Duffy, S.A., Fowler, K.E., Khan, M.J., and Terrell, J.E. (2008). Changes in quality of life over 1 year in patients with head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 134, 241-248.
135. Wan, Q., Zwahlen, R.A., Cheng, G., Li, Z., and Li, Z. (2011). Influence of Mandibular Reconstruction on Patients' Health-Related Quality of Life. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69, 1782-1791.
136. Campbell, B.H., Marbella, A., and Layde, P.M. (2000). Candidate's Thesis: Quality of Life and Recurrence Concern in Survivors of Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope* 110, 895-906.
137. Aoki, T., Ota, Y., Suzuki, T., Denda, Y., Aoyama, K.-I., Akiba, T., Naito, M., and Arai, T. (2018). Longitudinal changes in the quality of life of oral cancer patients during the perioperative period. *International Journal of Clinical Oncology* 23, 1038-1045.
138. Aro, K., Bäck, L., Loimu, V., Saarilahti, K., Rogers, S., Sintonen, H., Roine, R., and Mäkitie, A. (2016). Trends in the 15D health-related quality of life over the first year following diagnosis of head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273, 2141-2150.
139. Kainulainen, S., Koivusalo, A.M., Roine, R.P., Wilkman, T., Sintonen, H., Törnwall, J., Thorén, H., and Lassus, P. (2020). Long-term quality of life after surgery of head and neck cancer with microvascular reconstruction: a prospective study with 4.9-years follow-up. *Oral and Maxillofacial Surgery* 24, 11-17.
140. Rogers, S.N., and Lowe, D. (2020). Health-related quality of life after oral cancer treatment: 10-year outcomes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 130, 144-149.

8 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>Analysis of Variance,</i> Varianzanalyse	MANOVA	<i>Multiple Analysis of Variance,</i> mehrfaktorielle Varianzanalyse
BSI	<i>Brief Symptom Inventory</i>	MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie	MW	Mittelwert
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	n	Anzahl
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>	ND	<i>Neck Dissection</i>
EORTC	<i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Questionnaire</i>	OHIP	<i>Oral Health Impact Profile</i>
et al.	und andere	PAH	Polycyclische aromatische Hydrocarbonate
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>	PEC	Plattenepithelkarzinom
FCRI	<i>Fear of Cancer Recurrence Inventory</i>	pRb	Retinoblastom-Protein
FQCI	<i>Freiburg Questionnaire on Coping with Illness</i>	SD	Standardabweichung
Gray	Energiedosis, Gy	SEL	Skalen zur Erfassung der Lebensqualität
HADS	<i>The Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	SF-36	Medical Outcomes Study SF-36
HNCI	Head and Neck Cancer Inventory	TNM	T = Tumor N = Nodus M = Metastasen

HPV	Humanes Papillom Virus	UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
ICD-10- GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Version</i>	UK	Unterkiefer
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie	VELscope	<i>Visual enhanced lesion scope</i>
LQ	Lebensqualität	WHO	<i>World Health Organisation</i>
MAC-Q	<i>Mental Adjustment to Cancer Questionnaire</i>		

9 Danksagungen

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Norbert Kübler, ärztlicher Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Überlassung des Thema dieser Dissertation zur wissenschaftlichen Bearbeitung.

Von ganzen Herzen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana, leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf, bedanken, der durch seine besonders engagierte, sowie unermüdliche Betreuung unter hohem zeitlichen und persönlichem Engagement einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen dieser Dissertation geleistet hat.

Ein großer Dank geht an Frau Franziska Sisoletsky und Herrn Erik Riedel, die mir einerseits eine wichtige Unterstützung bezüglich der psychologischen und statistischen Bereiche der Dissertation geboten und andererseits viel persönliche Zeit für mich und das exakte Korrekturlesen der Dissertation aufgebracht haben.

Ich danke meiner Mutter Dr. med. Frauke Metz und meinem Lebensgefährten Johannes Goebel für ihre moralische und seelische Unterstützung, besonders in schweren Phasen dieser Arbeit.

Für die Unterstützung während der Patientenbefragung in der Ambulanz und auf der Station möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Dr. med. dent. Lara Schorn und dem restlichen Ärzteteam der Abteilung der Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf bedanken.

10 Anhang

10.1 Patienteninformation

Patienteninformation

Dieses Dokument enthält Informationen für die Patienten über die Untersuchung:

Prüfstelle: Uniklinikum Düsseldorf, Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Studienleiter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

Prüfarzt: PD Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

Titel der Studie:

Entwicklung eines Screeningverfahrens zur psychosozialen Belastung während einer Krebserkrankung

-Eine prospektive Längsschnittstudie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom-

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Solche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die personellen und situativen Mechanismen zu gewinnen. Diese Studie wird an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, sowie an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Es sollen insgesamt ungefähr 100 Patienten daran teilnehmen. Die Studie wird nicht durch Firmengelder und Sponsoren finanziert. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus Ihr Ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird der Studienleiter das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Zweck der Untersuchung

Sie sind nach Meinung Ihres behandelnden Arztes geeignet, an einer Untersuchung teilzunehmen. Zweck dieser Untersuchung ist es ein Verfahren zu entwickeln, das dazu beiträgt psychosoziale Belastungen während der Erkrankung bereits frühzeitig zu erkennen, um die Patienten in ihrem Krankheitsverlauf optimal zu unterstützen.

Bei Interesse bekommen Sie von uns eine persönliche Rückmeldung über Ihre Testergebnisse.

2. Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

3. Verlauf

Insgesamt werden 100 freiwillige Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren an dieser Untersuchung teilnehmen. Sie werden durch den Studienleiter genau über die

Untersuchung aufgeklärt. Nach dieser Aufklärung unterschreiben Sie eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Untersuchung.

Sind Sie in der Untersuchung aufgenommen, werden Ihnen verschiedene Fragebögen vorgelegt, die sie selbstständig ausfüllen sollen. Das Ausfüllen aller Fragebögen wird in etwa 30 Minuten dauern.

Alle Untersuchungen werden nach gängigen klinischen Standards durchgeführt und das Recht der Patienten wird durchweg beachtet und respektiert.

4. Risiken und Nebenwirkungen

Durch die Untersuchung entstehen für Sie keinerlei Risiken und Nebenwirkungen.

5. Vertraulichkeit

Um die ärztliche Schweigepflicht zu wahren, werden Ihre Patientendaten pseudonymisiert. Die gewonnenen Daten werden pseudonymisiert elektronisch gespeichert, so dass ihre Identität immer geheim gehalten wird. Mit Hilfe von statistischen Methoden werden die Analysen zur Bestimmung der Mechanismen des Umgangs mit solchen Situationen durchgeführt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

6. Widerruf

Ihnen ist es zu jedem Zeitpunkt freigestellt, von der Untersuchung zurückzutreten. Sie können dies sowohl in mündlicher als auch schriftlicher Form jeweils ohne eine nötige Angabe von Gründen tun. Der Rücktritt ist dabei für Sie selbstverständlich ohne einen persönlichen Nachteil für die weitere medizinische Behandlung. Für den Fall, dass Sie Ihre Teilnahme an der Studie widerrufen möchten, werden Ihre bislang gesammelten Daten unverzüglich gelöscht

Wichtige Hinweise zur Teilnahme:

Sollten Sie sich dafür entscheiden an dieser Studie teilzunehmen, bitten wir Sie darum bei der Beantwortung der Fragen möglichst sorgfältig vorzugehen:

Bitte achten Sie darauf, wirklich jede Frage durch das Ankreuzen des dazugehörigen Kästchens () zu beantworten, oder das dafür vorgesehene Feld schriftlich auszufüllen. Es ist wichtig, dass Sie **keine der Fragen auslassen**. In der Regel wird Ihnen das Programm Auskunft darüber geben, ob und welche Frage Sie ausgelassen haben

Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage unsicher sind, wählen Sie einfach die für Sie am meisten zutreffende Antwort aus. Es gibt hierbei keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Antworten Sie jeweils so, wie es für Sie persönlich am besten zutrifft.

Wichtig ist, dass Sie **pro Frage nur eine Antwort ankreuzen**.

Korrekturen: Klicken Sie einfach auf die für Sie zutreffende Antwort. Das vorher ausgewählte erlischt automatisch.

Genauere Anweisungen finden Sie jeweils über den dazugehörigen Fragen.

Bitte achten Sie auf die vorgegebenen **Antwortalternativen**; diese sind für verschiedene Abschnitte des Fragebogens **unterschiedlich** (z.B. die Antwortrichtung). Bitte lesen Sie daher jeweils gründlich die dazugehörigen Anweisungen vor Beginn eines jeden neuen Abschnittes, bevor Sie eine Antwortalternative ankreuzen.

10.2 Einwilligungserklärung und Datenschutz

Einwilligungserklärung und Datenschutz

Dieses Dokument enthält Informationen für die Patienten über die Studie:

Prüfstelle Uniklinikum Düsseldorf, Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Studienleiter: PD Dr. med Dr. med dent Majeed Rana

Prüfarzt: PD Dr. med Dr. med dent Majeed Rana

Titel der Studie:

Entwicklung eines Screeningverfahrens zur psychosozialen Belastung während einer Krebserkrankung.

- Eine prospektive Längsschnittstudie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom-

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden und willige ein, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, digitale Fotos, histologische Auswertungen / Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) bei Herrn Dr. Dr. Rana in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorfs aufgezeichnet und gespeichert werden dürfen.

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (ver-schlüsselt) weitergegeben werden:

a) an ein Institut für medizinische Statistik zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,

2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendi-gung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt wer-den. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegen-stehen.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch die Studienleiter:

ausführlich und verständlich über den Inhalt und das Ziel der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit den Studienleitern über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten.
Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des Patienten

Ich bin an einer persönlichen Rückmeldung interessiert: Ja Nein

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name der Studienleiterin in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift der aufklärenden Studienleiterin

10.3 die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität (SEL)

Wir sind an einigen Fragen interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie der Reihe nach die Antwort ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage eine Antwortmöglichkeit an. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Antworten werden streng vertraulich behandelt.

Stimmungen

In diesem Fragebogen zur Lebensqualität geben wir Ihnen zuerst eine Liste mit Wörtern vor, mit denen man beschreiben kann, wie man sich fühlt.

Gehen Sie bitte die Liste der Wörter durch und schätzen Sie ein, wie Sie sich heute fühlen. Sie können jeweils zwischen 5 Antwortmöglichkeiten auswählen.

1 bedeutet: trifft für mein augenblickliches Befinden **gar nicht** zu.

2 bedeutet: trifft für mein augenblickliches Befinden **wenig** zu.

3 bedeutet: trifft für mein augenblickliches Befinden **in einem mittleren Maß** zu.

4 bedeutet: trifft für mein augenblickliches Befinden **ziemlich stark** zu.

5 bedeutet: trifft für mein augenblickliches Befinden **sehr stark** zu.

Zur Verdeutlichung ein Beispiel:

freudig	1	2	3	4	5
	Gar nicht	wenig	mittel	Ziemlich stark	Sehr stark

Wenn Sie sich heute zum Beispiel **gar nicht** freudig fühlen, dann kreuzen Sie **1** an. Wenn Sie sich in einem durchschnittlichen oder **mittleren** Maß freudig fühlen, dann kreuzen Sie die **3** an.

Wenn Sie sich sehr deutlich oder **sehr stark** freudig fühlen, dann kreuzen Sie bitte die **5** an. Die 2 oder 4 würden Sie ankreuzen, wenn Sie sich etwas oder **wenig (2)** oder wenn Sie sich ziemlich deutlich oder **ziemlich stark (4)** freudig fühlen würden.

		Gar nicht				Sehr stark
1.	entspannt	1	2	3	4	5
2.	gedrückt	1	2	3	4	5
3.	aktiv	1	2	3	4	5
4.	energielos	1	2	3	4	5

Im folgenden Teil geht es um Ihre **körperlichen Beschwerden**. Kreuzen Sie bitte an, wie stark Sie die genannten Beschwerden oder Veränderungen in den letzten 2-3 Monaten beobachtet haben.

1 bedeutet „kommt nie vor und/oder ist nicht vorhanden“

5 bedeutet „ist immer und/oder sehr stark vorhanden“

2,3 und 4 stehen für den Zwischenbereich.

Nehmen Sie zum Beispiel Beschwerden durch Kopfschmerzen oder Veränderungen wegen des schmerzenden Kopfes

1	2	3	4	5
nie/nicht	selten	manchmal	häufig	Immer/stark

1 würden Sie ankreuzen, wenn solche Beschwerden/Veränderungen **nie** vorkommen oder **nicht** vorhanden sind.

2 wäre anzukreuzen, wenn die Beschwerden oder Veränderungen **selten** auftreten.

3 würde bedeuten, dass die Beschwerden **manchmal** auftreten.

4 wäre anzukreuzen, wenn die Beschwerden oder Veränderungen **häufig** auftreten.

5 würden Sie ankreuzen, wenn Sie solche Beschwerden/Veränderungen **immer/sehr stark** verspüren.

Ich habe Beschwerden oder beobachte Veränderungen...

5. im Bereich von Mund und Rachen (z.B. Schluckbeschwerden, Geschmack, Soor)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

6. mit meiner Haut (z.B. Hautausschläge, Juckreiz, Rötungen)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

7. mit Körperregulation und Körperfunktion (z.B. Fieber, Schüttelfrost, Atemnot, Schlaflosigkeit)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

8. im Bereich des Magens und Darms (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

9. im Bereich meiner körperlichen Empfindungen (z.B. Kopfschmerzen, Taubheitsgefühle, diffuse Schmerzen)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

10. in meinem allgemeinen körperlichen Zustand (z.B. Mattigkeit, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit oder anderes)

1	2	3	4	5
Nie/nicht				Immer/stark

Lesen Sie jetzt bitte die folgenden Aussagen durch und schätzen Sie ein, inwieweit diese auf Sie zutreffen oder nicht. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Ausprägungen zu wählen.

1 bedeutet „trifft gar nicht zu“

5 bedeutet „trifft voll zu“

2,3 und 4 stehen für den Zwischenbereich.

Im Folgenden geht es darum, wie Sie Ihre **körperlichen Beschwerden** selbst einschätzen.

11. In den vergangenen Wochen hat es mich stark belastet, dass ich die Krankheit dauernd spüre.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
12. In den letzten Wochen fühle ich mich oft müde und erschöpft.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
13. Zurzeit erlebe ich meinen Körper als so belastbar und leistungsfähig wie eh und je
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |

Schätzen Sie nun bitte Ihre **vorherrschende Stimmung** ein.

14. In den letzten Monaten konnte ich oft Glück empfinden.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
15. Wenn ich zurückdenke, war ich in den vergangenen Tagen und Wochen oft traurig.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
16. Vieles, was ich in den letzten Monaten gemacht habe, war für mich eintönig und langweilig.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
17. In den vergangenen Tagen und Wochen war ich oft ängstlich und unsicher.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
18. In den letzten Tagen und Wochen stieg öfter Wut in mir auf.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
19. Im Allgemeinen war ich in den letzten Monaten guten Mutes und voller Lebensfreude.
- | | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |

Im nächsten Abschnitt geben Sie bitte an, wie Sie **Ihre Umgebung** in der letzten Zeit erlebt haben.

20. Auch in der Familie und im Freundeskreis überkam mich in den letzten Wochen manchmal ein Gefühl von Einsamkeit.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
21. Über Probleme und persönliche Angelegenheiten konnte ich in den vergangenen Wochen mit meinen wichtigsten Bezugspersonen sprechen.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
22. Auf die Hilfe anderer angewiesen zu sein, hat mich in letzter Zeit sehr belastet.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
23. Ich kann meine Pflichten - Beruf, Haushalt und ähnliches – noch wie gewohnt ausüben.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |

Im letzten Teil unseres Fragebogens beurteilen Sie bitte Aussagen zu **Erfahrungen, die man im Leben machen kann**.

24. Schon sehr lange verspüre ich in meinem innersten Kern Ruhe und Gelassenheit.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
25. Ich sehe heute viele Dinge in einem positiveren Licht.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
26. Ich habe Halt in einem festen Glauben/einer festen Lebensorientierung.
- | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| trifft gar nicht zu | | | | trifft voll zu |
27. Wie würden Sie insgesamt gesehen **Ihren körperlichen Zustand** einschätzen?
- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| schlecht/ nicht
zufriedenstellend | | | | sehr gut/vollauf
zufriedenstellend |
28. Wie würden Sie **ganz allgemein Ihre Lebensqualität** einstufen?
- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| schlecht/ nicht
zufriedenstellend | | | | sehr gut/vollauf
zufriedenstellend |

Falls sie noch Anmerkungen machen möchten, notieren Sie diese bitte hier.

10.4 ICD-10-GM Version 2019

Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx

(C00-C14)

C00.-	Lippe
C00.0	Äußere Oberlippe (Lippenrot, Lippenrotgrenze, o.n.A.)
C00.1	Äußere Unterlippe (Lippenrot, Lippenrotgrenze, o.n.A.)
C00.2	Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet (Lippenrotgrenze o.n.A.)
C00.3	Oberlippe, Innenseite (Frenulum, Mundhöhlenseite, Schleimhaut, Wangenseite)
C00.4	Unterlippe, Innenseite (Frenulum, Mundhöhlenseite, Schleimhaut, Wangenseite)
C00.5	Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite
C00.6	Lippenkommissur (Mundwinkel)
C00.8	Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend
C00.9	Lippe, nicht näher bezeichnet
C01	Zungengrund
C02.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile der Zunge
C02.0	Zungenrücken (vordere 2/3 der Zunge, Dorsalfläche) (Exkl.: Dorsalfläche der Zungenbasis (C01))
C02.1	Zungenrand (Zungenspitze)
C02.2	Zungenunterfläche (Frenulum linguae, vordere 2/3 der Zunge, Ventralfläche)
C02.3	Vordere 2/3 der Zunge, Bereich nicht näher beschrieben (beweglicher Zungenteil o.n.A., mittleres Drittel der Zunge o.n.A.)
C02.4	Zungentonsille (Exkl.: Tonsille o.n.A. (C09.9))
C02.8	Zunge, mehrer Teilbereiche überlappend
C02.9	Zunge, nicht näher bezeichnet
C03.-	Zahnfleisch (Inkl.: Alveolar-(Kamm-)Mukosa, Gingiva; Exkl.: Bösartige odontogene Neubildungen)
C03.0	Oberkieferzahnfleisch
C03.1	Unterkieferzahnfleisch
C03.9	Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet
C04.-	Mundboden
C04.0	Vorderer Teil des Mundbodens (von vorn bis zum Prämolar-Eckzahn-Übergang)
C04.1	Seitlicher Teil des Mundbodens

C04.8	Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend
C04.9	Mundboden, nicht näher bezeichnet
C05.-	Gaumen
C05.0	Harter Gaumen
C05.1	Weicher Gaumen (Exkl.: Nasopharyngeale Fläche des weichen Gaumens C11.3)
C05.2	Uvula
C05.8	Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend
C05.9	Gaumen, nicht näher bezeichnet
C06.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes
C06.0	Wangenschleimhaut (Mundschleimhaut o.n.A., innere Wange)
C06.1	Vestibulum oris (Lippenumschlagsfalte (oben,unten), Wangenumschlagsfalte (oben,unten))
C06.2	Retromolarregion
C06.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend
C06.9	Mund, nicht näher bezeichnet (kleine Speicheldrüsen, nicht näher bezeichnete Lokalisation, Mundhöhle o.n.A.)
C07	Parotis
C08.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete große Speicheldrüsen
C08.0	Glandula submandibularis (Glandula submaxillaris)
C08.1	Glandula sublingualis
C08.8	Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend
C08.9	Große Speicheldrüsen, nicht näher bezeichnet
C09.-	Tonsille (Exkl.: Rachentonsille (C11.1), Zungentonsille (C02.4))
C09.0	Fossa tonsillaris
C09.1	Gaumenbogen (vorderer und hinterer)
C09.8	Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend
C09.9	Tonsille, nicht näher bezeichnet
C10.-	Oropharynx (Exkl.: Tonsille (C09.-))
C10.0	Vallecula epiglottica
C10.1	Vorderfläche der Epiglottis (Epiglottis, freier rand, Plica(e) glosso-epiglottica(e)) (Exkl.: Epiglottis (suprahyoidaler Anteil) o.n.A. (C32.1))
C10.2	Seitendwand des Oropharynx
C10.3	Hinterwand des Oropharynx
C10.4	Kiemengang (Branchiogene Zyste)
C10.8	Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend (Übergangsregion)
C10.9	Oropharynx, nicht näher bezeichnet
C11.-	Nasopharynx
C11.0	Obere Wand des Nasopharynx

	(Dach des Nasopharynx)
C11.1	Hinterwand des Nasopharynx (Adenoide, Rachentonsille)
C11.2	Seitenwand des Nasopharynx (Pharyngeales Tubenostium, Recessus pharyngeus, Rosenmüller-Grube)
C11.3	Vorderwand des Nasopharynx (Boden des Nasopharynx, Hinterrand des Nasenseptums und der Choanen, nasopharyngeale (ant.,post.) Fläche des weichen Gaumens)
C11.8	Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C11.9	Nasopharynx, nicht näher bezeichnet (Wand des Nasopharynx o.n.A.)
C12	Recessus piriformis (Inkl.: Fossa piriformis)
C13.-	Hypopharynx (Exkl.: Recessus piriformis (C12))
C13.0	Regio postcricoidea
C13.1	Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite (Exkl.: Aryepiglottische Falte, laryngeale Seite (C32.1))
C13.2	Hinterwand des Hypopharynx
C13.8	Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C13.9	Hypopharynx, nicht näher bezeichnet (Wand des Hypopharynx o.n.A.)
C14.-	Sonstige und ungenau bezeichnete Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx (Exkl.: Mundhöhle o.n.A. (C06.9))
C14.0	Pharynx, nicht näher bezeichnet
C14.2	Lymphatischer Rachenring (Waldeyer)
C14.8	Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend