

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Stefan Rutkowski, Direktor

## **Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Annika Tietgen  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.07.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Petra Schmäge**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Gabriele Escherich**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1	Einführung in das Thema mit der Arbeitshypothese .....	6
1.2	Zahnmedizinischer Hintergrund .....	7
1.2.1	Entwicklung der Zähne .....	7
1.2.2	Entwicklungsstörung der Zähne .....	9
1.3	Onkologischer Hintergrund .....	11
1.3.1	Therapieprotokolle .....	13
1.3.1.1	Therapieoptimierungsstudie CoALL 08-09 .....	14
1.3.1.2	Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 .....	17
1.3.1.3	HIT 2000 .....	18
1.4	Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	20
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1	Studiengestaltung .....	21
2.2	Patientenrekrutierung und -kollektiv .....	21
2.3	Methoden .....	22
2.3.1	Befunde und Therapieprotokolle nach Aktenlage .....	22
2.3.2	Zahnärztliche Untersuchung .....	23
2.3.3	Fragebogen .....	25
2.3.4	Statistische Auswertung der Datenerhebung .....	25

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Patientenkollektiv	27
3.1.1	Gruppe 1	28
3.1.2	Gruppe 2	28
3.2	Zahnärztliche Untersuchung	29
3.2.1	Gruppe 1	29
3.2.2	Gruppe 2	36
3.2.3	Analyse hinsichtlich der Risikofaktoren	37
3.2.4	Vergleich der Ergebnisse mit Daten einer gesunden Kohorte	41
3.3	Fragebogen	43
3.3.1	Gruppe 1	43
3.3.1.1	Patientenabschnitt	43
3.3.1.2	Elternabschnitt	44
3.3.2	Gruppe 2	46
3.3.2.1	Patientenabschnitt	46
3.3.2.2	Elternabschnitt	46
3.4	Korrelation zwischen zahnärztlicher Untersuchung und dem Fragebogen	47
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1	Korrelation zwischen der Therapie und den Spätfolgen	49
4.2	Einfluss sozioökonomischer Faktoren	52
4.3	Ausblick und Schlussfolgerung	53

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b> .....	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>64</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>71</b>
11.1	Ethikvotum .....	71
11.2	Patienteninformation für Kinder im Alter von 12-18 Jahre .....	73
11.3	Patienteninformation für die Sorgeberechtigten .....	77
11.4	Synoptischer Aufnahmebogen der Zahnklinik .....	81
11.5	Patientenfragebogen .....	83
<b>12</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>85</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>86</b>
<b>14</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>87</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in das Thema mit der Arbeitshypothese

„Gesund auf Bewährung“ (Heinemann, 2010), so heißt es in einem Artikel der Süddeutschen Zeitung und wirft damit ein Licht auf die Problematik der möglichen Spätfolgen einer erfolgreichen onkologischen Therapie im Kindesalter. Auch 2020, zehn Jahre später, ist die Problematik aktuell und ein Thema des Kinderkrebstages. So heißt es in einer Mitteilung des Deutschen Kinderkrebsregisters, dass mittlerweile die Überlebensraten bei über 80% liegen, allerdings auch bei etwa 75% der Langzeitüberlebenden körperliche und psychische Spätfolgen auftreten (Spix, 2020b). Zum 40-jährigen Bestehen des deutschen Kinderkrebsregisters äußert sich auch Dr. Alexander Wilhelm, Gesundheitsstaatssekretär des Landes Rheinland-Pfalz, in Bezug auf die Bedeutung der Spätfolgen: „Trotz einer deutlich gestiegenen Überlebenschance von krebskranken Kindern und Jugendlichen in den letzten 40 Jahren bleiben körperlich und psychisch belastende Spätfolgen der Tumorbehandlung und ein deutlich erhöhtes Risiko eines Zweittumors weiterhin große Herausforderungen [...]“ (Spix, 2020a). Vorwiegend beziehen sich diese Aussagen auf allgemeinmedizinische Spätfolgen (Heinemann, 2010), nicht aber auf das spezielle Gebiet der Zähne. So gibt es in Deutschland kaum Veröffentlichungen von Studien die dento-orale Spätfolgen nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter behandeln. International gibt es einige Studien, die diese Fragestellung untersuchen.

Eine der größten Studien ist die multi-institutionelle “Childhood Cancer Survivor Study“, die 8522 Überlebende und 2831 Geschwister untersucht. Sie basiert auf einem Fragebogen und bezieht auch sozio-ökonomische Risikofaktoren, wie ein geringes Einkommen und einen niedrigen Bildungsabschluss mit ein. Die Wissenschaftler kommen zu dem Schluss, dass sowohl eine Radiatio als auch eine Chemotherapie im Kindesalter Risikofaktoren für Hypodontie, Mikrodontie und Schmelzanomalien darstellen. Ebenso wurde festgestellt, dass das Alter bei Therapiebeginn entscheidend ist. So sind die Auswirkungen bei Patienten, die unter 5 Jahre alt waren, größer. Darüber hinaus spielt die Dosis der Chemotherapie und der Radiatio (>20 Gy) eine Rolle (Kaste et al., 2009). In anderen Studien werden

die Patienten klinisch untersucht, kommen jedoch zu ähnlichen Ergebnissen. Grundsätzlich zeigen bisherige Studien, dass das Alter bei der Diagnose entscheidend (meistens  $\leq 5$  Jahre) für gravierendere Folgen ist, bzw. Zähne, die sich noch in der Entwicklung befinden, mehr Schäden aufweisen (Alpaslan et al., 1999, Pajari und Lanning, 1995). Vor allem Hypodontie und Mikrodontie treten häufiger bei Langzeitüberlebenden auf als bei den jeweiligen Kontrollgruppen (Proc et al., 2016, Alpaslan et al., 1999, Hutton et al., 2010, Nishimura et al., 2013, Pedersen et al., 2012). Des Weiteren belegt Pajari et al., dass die Decayed-Missed-Filled-Teeth (DMFT) Rate bei Überlebenden von einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe höher ist (Pajari et al., 1995). Weitere Studien beschreiben ein gesteigertes Aufkommen von Schmelzanomalien, wie Opazitäten oder Hypoplasien nach einer Chemotherapie im Kindesalter (Avsar et al., 2007, Pajari et al., 1988, Maguire et al., 1987). Als Differenz zu diesen bestehenden internationalen Studien soll jedoch die klinische Untersuchung auf eine eingegrenzte Gruppe von Erkrankungen und somit auch eindeutig definierte, in Deutschland verabreichte, Therapie reduziert werden.

Basierend auf dieser Datenlage wird die Arbeitshypothese aufgestellt, dass dentale Vorkommnisse als Spätschäden nach onkologischer Therapie im Kindesalter häufiger als in der durchschnittlichen Bevölkerung auftreten. Ebenfalls wird die Hypothese aufgestellt, dass es einen Unterschied zwischen Patienten mit alleiniger Chemotherapie und denen mit zusätzlicher Radiatio in Bezug auf dento-orale Spätschäden gibt. Des Weiteren soll überprüft werden, ob das Alter bei Therapiebeginn eine entscheidende Rolle spielt.

## **1.2 Zahnmedizinischer Hintergrund**

### **1.2.1 Entwicklung der Zähne**

Die Zahnentwicklung beginnt bereits in der 5. Embryonalwoche, ist jedoch erst mit circa 25 Jahren vollständig beendet. So besteht ein langer Zeitraum, in dem die einzelnen Prozesse theoretisch gestört werden können. Aus diesem Grund wird es als wichtig angesehen, den zeitlichen und generellen Ablauf der Odontogenese zu betrachten. Für die Zahnbildung verantwortlich ist das Ektoderm, zum einen das

Kopfektoderm, zum anderen das Kopfmesenchym, welches aus der ebenso ektodermalen Neuralleiste stammt (Lehmann, 2012, Nelson et al., 2010).

Zuerst entsteht ab der 5. Embryonalwoche eine Epithelleiste, die generelle Zahnleiste, aus der sich alle Milchzähne bilden. Später, ca. in der 12.-16. Embryonalwoche, teilt sich diese in eine weitere Ersatzzahnleiste auf, aus der die bleibenden Zähne 1-5 hervorgehen. Durch die Erweiterung der primären Zahnleiste nach distal entstehen die Zuwachszähne 6-8. Auf der Zahnleiste verdicken sich Schmelzknoten für die jeweilige Zahnanlage, die anschließend zu Schmelzkappen und später Schmelzglocken heranreifen. Hierbei proliferieren die Zellen des odontogenen Epithels in das umliegende Mesenchym hinein. Durch die Bildung eines inneren und äußeren Schmelzepithels entsteht die Schmelzpulpa. Von dem inneren Schmelzepithel gehen später die Präameloblasten, dann die Ameloblasten für die Bildung des Schmelzes hervor. Ebenso am inneren Epithel verdickt sich das Mesenchym und bildet die Zahnpapille, aus der das Dentin und die Pulpa entstehen. Zunächst ordnen sich Mesenchymzellen an dem inneren Schmelzepithel an, die Präodontoblasten. Später, wenn sich die Basalmembran zwischen Präameloblasten und Präodontoblasten zu verdicken beginnt, werden diese zu Odontoblasten, den Dentinbildnern. Sobald sich die Zellen differenziert haben, werden diese zu sekretorischen Zellen und scheiden Matrix aus. Durch die Ablösung von der Zahnleiste bildet sich schließlich ein Zahnsäckchen aus mesenchymalem Gewebe, welches zum Zahnhalteapparat wird. Der so entstandene Zahnkeim wächst und es beginnt die Bildung der Zahnhartsubstanzen (Schünke, 2012).

Für die Bildung der Matrix aus den spezialisierten Zellen werden eine Reihe Wachstums- und Differenzierungsfaktoren benötigt, insgesamt sind mehr als 300 verschiedene Gene beteiligt. Die Interaktion des Epithels und Mesenchyms spielt eine entscheidende Rolle (Berkovitz et al., 2018).

Generell wandern die Ameloblasten nach außen, die Odontoblasten Richtung Zahninneres. Nach und nach erfolgt anschließend die Mineralisation. Währenddessen setzt durch eine Apikalisierung des inneren und äußeren Schmelzepithels, und Bildung der so entstehenden Hertwigschen Epithelscheide, das Wurzelwachstum ein (Lehmann, 2012).



In der vorliegenden Arbeit werden die bleibenden Zähne betrachtet. Die Ersatzzahnkeimentwicklung beginnt etwa mit dem 5. Schwangerschaftsmonat von den Incisivi aus, mit 2-3 Jahren folgen schließlich die zweiten Prämolaren. Auch die Dentinogenese der zweiten Molaren beginnt mit etwa 2-3 Jahren (Kahl-Nieke, 2017). Bis zum Abschluss der Entwicklung eines Zahnes vergehen zwischen 8 und 12 Jahre, wobei die Mineralisation der bleibenden Zähne in toto postnatal stattfindet (Nelson et al., 2010). Der Durchtritt der bleibenden Zähne beginnt meistens um das 6. Lebensjahr und endet etwa mit dem 12. Lebensjahr und dem zweiten Molaren (Weisheitszähne ausgenommen, diese können ab dem 16. Lebensjahr in die Mundhöhle durchtreten) (Kahl-Nieke, 2017, Nelson et al., 2010). Das Alter der jeweiligen Entwicklungsstadien der bleibenden Zähne ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Chronologie der bleibenden Zähne (Nelson et al., 2010)

TABLE 2-2 Chronology of Permanent Teeth*						
TOOTH		FIRST EVIDENCE OF CALCIFICATION	CROWN COMPLETED (YEARS)	EMERGENCE (ERUPTION) (YEARS)	ROOT COMPLETED (YEARS)	
I1	8, 9	3-4 mo	4-5	7-8	10	
I2	7, 10	10-12 mo	4-5	8-9	11	
C	6, 11	4-5 mo	6-7	11-12	13-15	
P1	5, 12	1½-1¾ yr	5-6	10-11	12-13	
P2	4, 13	2-2¼ yr	6-7	10-12	12-14	
M1	3, 14	At birth	2½-3	6-7	9-10	
M2	2, 15	2½-3 yr	7-8	12-13	14-16	
M3	1, 16	7-9 yr	12-16	17-21	18-25	
Maxillary Teeth						
	Right	1 2 3 4 5 6	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16	Left		
		32 31 30 29 28 27	26 25 24 23 22 21 20 19 18 17			
Mandibular Teeth						
I1	24, 25	3-4 mo	4-5	6-7	9	
I2	23, 26	3-4 mo	4-5	7-8	10	
C	22, 27	4-5 mo	6-7	9-10	12-14	
P1	21, 28	1¾-2 yr	5-6	10-12	12-13	
P2	20, 29	2¼-2½ yr	6-7	11-12	13-14	
M1	19, 30	At birth	2½-3	6-7	9-10	
M2	18, 31	2½-3 yr	7-8	11-13	14-15	
M3	17, 32	8-10 yr	12-16	17-21	18-25	

I1, Central incisor; I2, lateral incisor; C, canine; P1, first premolar; P2, second premolar; M1, first molar; M2, second molar; M3, third molar.  
\*See Tables 2-3 and 2-4 in Tooth Formation Standards for detailed presentation of the data.

## 1.2.2 Entwicklungsstörung der Zähne

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass auch schon physiologisch eine große Variabilität in der Größe, Form und Beschaffenheit des einzelnen Zahnes vorkommt. Abseits dieser normalen Spannweite kann man Anomalien in vier Gruppen einteilen: die der Zahnzahl (sowohl Unter- als auch Überzahl), die der Zahngröße

(Mikrodontie und Makrodontie), die der Zahnform (zum Beispiel Doppelbildung oder Verschmelzung der Zähne) und die der Struktur (Quantitative oder Qualitative). Ätiologisch kann man die Anomalien in drei Gruppen aufteilen: genetisch, endogen oder exogen bedingt (Heinrich-Weltzien, 2009, Kahl-Nieke, 2017). Die hier zu untersuchenden Anomalien gehören in die Gruppe der exogen bedingten.

Die Auswirkungen der exogenen Noxen, wie Radiatio und Chemotherapeutika, auf die Zähne wurden in Tierversuchen lichtmikroskopisch, histologisch belegt. Bei Radiatio auf den Kopf- und Halsbereich sind die Odontoblasten strahlungssensibler als die Ameloblasten (Sweeney et al., 1977), aber auch die normale Odontogenese an sich kann gestört werden (Saad et al., 1991). Weitere Studien konnten belegen, dass das Prädentin strahlungsdosisabhängig dünner oder nicht mehr vorhanden war und dementsprechend eine Beeinträchtigung in der Dentinsekretion vorlag (El-Faramawy et al., 2013). Zurückgeführt wird dieses auf eine direkte Schädigung der Odontoblasten. Insgesamt wird die Bestrahlung als gefährdender für die organischen Anteile des Zahnes, als für die anorganischen eingestuft (Vier-Pelisser et al., 2007, Soares et al., 2010, El-Faramawy et al., 2013).

Des Weiteren gibt es unterschiedliche Chemotherapeutika, die als zytotoxischer, exogener Einfluss in Betracht kommen. Eine Studie, die extrahierte menschliche Zähne untersucht hat, kommt zu dem Schluss, dass die mikrotubuläre Funktion der Odontoblasten durch die intravenöse Gabe von Vincristin gestört wird und es somit zu einer verringerten Kollagenssekretion kommt (Macleod et al., 1987). Darüber hinaus wurde bei Hamstern eine dosis- und zelltypabhängige Zahnkeimschädigung, bis hin zur Resorption mit Vincristin belegt. Zuerst sind nur die sich noch proliferierenden Zellen betroffen, weniger die Sekretorischen. Zu begründen ist dieses mit der hohen Anzahl von Mikrotubuli, die durch diese Therapeutika angegriffen werden. Bei höheren Dosen scheinen sekretorische Ameloblasten sensibler als sekretorische Odontoblasten zu reagieren (Lyaruu et al., 1995). Auch weitere Studien kamen zu dem Schluss, dass Vinblastin und Colchicin dosisabhängig die Dentinbildung beeinträchtigen, da sie unter anderem die Kollagensynthese beeinträchtigen (Ehrlich et al., 1974, Mataka, 1981). Ebenso rufen Vinblastin Sulfat und Taxotere eine unnormale Dentinogenese und eine irreguläre Schmelzformation bei Mäuse-Schneidezähnen auf (Sato et al., 2001).

### 1.3 Onkologischer Hintergrund

In Deutschland wird jährlich bei ca. 2000 Kindern und Jugendlichen eine bösartige Erkrankung diagnostiziert (Tallen und Grüneberg, 2010). Die häufigste Entität stellt hierbei die Leukämie mit etwa 30%, also ca. 600 Neuerkrankungen dar. Im Gegensatz zur Inzidenz bei Erwachsenen stellen akute Leukämien den ganz überwiegenden Anteil der Leukämien im Kindesalter dar, und hier wiederum ist die ALL mit einem Anteil von 80% und die akute myeloische Leukämien (AML) mit 15-20% vertreten (kinderkrebsinfo.de, 2020b). Bei einer ALL liegt das Erkrankungsalter im Mittel bei 4,7 Jahren, bei einer AML bei 7,9 Jahren. Beide Erkrankungen entstehen im Knochenmark durch maligne Neoplasien des hämatopoetischen Systems. Unreife Leukozyten (Blasten) vermehren sich unkontrolliert und verdrängen somit außer den normal gereiften Leukozyten auch Erythrozyten und Thrombozyten. Bei einer ALL sind die lymphatischen Zellen betroffen, bei einer AML dementsprechend die myeloischen. Es wird des Weiteren eine Klassifizierung der Leukämien vorgenommen. Je nachdem welche Zellen und Stufe der Hämatopoese betroffen ist, unterteilt man bei der ALL in eine B-ALL (Vorläuferzellen der B-Lymphozyten) und eine T-ALL (Vorläuferzellen der T-Lymphozyten). Außerdem kennzeichnet man eine Entartung in früheren oder späteren Stadien der Hämatopoese zusätzlich durch „prä-“ oder „pro-„ (Yiallourous, 2010). Anhand der Immunphänotypisierung kann man diese Abgrenzungen und die von weiteren Subtypen vornehmen. Mit Hilfe der Molekular- und Zytogenetik werden sowohl für die ALL also auch die AML prognostisch relevante Veränderungen wie zum Beispiel Aberrationen, meist Gentranslokationen, identifiziert. Diese sind für die Risikostratifizierung und die Therapie von Bedeutung (Schrappe et al., 2018). Bei der AML wurden früher, je nachdem welche Zelle der Hämatopoese betroffen ist, die Formen M0-M7 weiter eingeteilt. Seit 2016 wird die AML zunächst zyto- und molekulargenetisch unterteilt, anschließend folgt eine immunologische und morphologische Einteilung, die wiederum der ehemaligen French-American-British (FAB)-Definitionen ähnelt (Schrappe et al., 2018).

Die zweithäufigste Entität sind solide Tumore des Zentralnervensystems (ZNS) mit etwa 24%, demnach ca. 450 Neupatienten pro Jahr (kinderkrebsinfo.de, 2020a). Es handelt sich hierbei um primäre ZNS Tumore, da sie direkt vom

Zentralnervensystem ausgehen. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Tumorarten, die sich hinsichtlich Therapie und Prognose unterscheiden, deswegen werden sie zunächst histopathologisch und molekularbiologisch klassifiziert. Zusammen mit dem Sitz des Tumors bestimmen sie die Prognose, also auch den Malignitätsgrad (Rutkowski et al., 2016). Für diese Arbeit wurden Patienten mit jeweils einem primitiven neuroektodermalen Tumor (ZNS-PNET) und einem Ependymom in die Untersuchung eingeschlossen. ZNS-PNETs sind meistens supratentoriell lokalisiert und stammen aus unreifen und undifferenzierten Zellen des ZNS, also embryonalen Zellen. Sie sind hochgradig maligne (World Health Organization (WHO)-Grad IV) (Yiallourous, 2020). Ependymome stammen von entarteten Ependymzellen, also den Innenwandzellen der Hirnventrikel und des Spinalkanals (Yiallourous, 2007). Sie sind meist supra- oder infratentoriell, seltener spinal lokalisiert. Auch hier lassen sich weitere Subtypen klassifizieren. Es gibt laut WHO Malignitätsgrade von I-III, eingeschlossen wird in dieser Studie ein Patient mit einem anaplastischen WHO Grad III Ependymom (Fleischhack et al., 2018).

Die Heilungsraten der Erkrankungen und somit die Überlebensrate sind in den letzten 40 Jahren deutlich gestiegen. Abhängig sind diese von den individuellen Risikofaktoren bei der initialen Diagnose. Die Überlebensrate bei Kindern, die an ALL erkranken, beträgt mittlerweile 85%, mit Schwankungen von unter 50 bis über 90% (Escherich et al., 2016). Auch bei einer AML schwankt diese stark nach Risikofaktoren zwischen 50% und 90%, im Mittel beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate aber auch hier 60-75% (Creutzig et al., 2019). Bei einem ZNS-PNET (heute: embryonalen, nicht-rhabdoiden ZNS-Tumor) ist die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 60% anzusiedeln (Yiallourous, 2020). Bei einem Ependymom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 60-85% (Yiallourous, 2007).

Gerade wegen der steigenden Überlebensraten wird auch zunehmend ein Augenmerk auf die Spätschäden an Organen gelegt. Die St. Jude Lifetime Cohort Study kommt zu dem Schluss, dass 98% der untersuchten erwachsenen Patienten eine chronische Erkrankung haben, von denen 67,6% einen ernsteren Verlauf nehmen, wenn sie in der Kindheit onkologisch behandelt wurden. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Einschränkungen der Lungenfunktion, des Hörens,

Herz- und Kreislaufschäden sowie Beeinträchtigungen der neurokognitiven Fähigkeiten und der endokrinen Funktionen (Hudson et al., 2013). Auch weitere Studien belegen Spätschäden bei den Langzeitüberlebenden. So treten nach der Behandlung einer ALL im Kindesalter vermehrt eine spätere erhöhte Sterblichkeitsrate, Zweitneoplasien, chronische Erkrankungen, endokrine Dysfunktionen und psychologische Ereignisse auf (Robison, 2011). Verschiedene Faktoren scheinen das Risiko für solche Spätschäden zu erhöhen. Bei spezifischen Therapien bzw. Medikamenten kommt es zur Assoziation einzelner Spätschäden. So zum einen die craniale Bestrahlung, vor allem bei Patienten die unter 5 Jahre alt waren, aber auch zum anderen Anthracycline für eine Kardiomyopathie (Robison und Bhatia, 2003). Das Risiko für einen ZNS Tumor steigt nach der cranialen Bestrahlung mit 40 oder mehr Gy dosisabhängig und einer erhöhten Dosis intrathekaler Gabe von Methotrexat (Taylor et al., 2010).

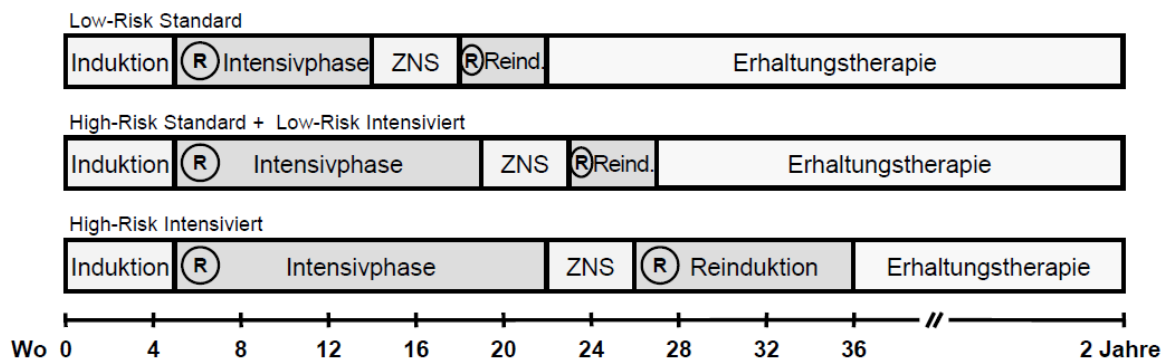
Unter anderem die laufend neuen Möglichkeiten der Subklassifizierung und das Einbringen neuer Medikamente macht es möglich, die Therapie risikoadaptiv und somit individuell für jeden Patienten zu gestalten. Dadurch soll zum einen die Überlebensrate weiter erhöht werden, aber auch wenn möglich die genannten Spätschäden minimiert werden. Zusammengefasst werden diese Therapien in unterschiedlichen nationalen und internationalen Protokollen.

### **1.3.1 Therapieprotokolle**

In Deutschland werden die Patienten in der Regel nach Therapiestudien, bzw. -registern behandelt. Dies ermöglicht eine nahezu populationsbasierte Erfassung von Patienten, von denen möglichst umfassend die Charakteristika der Erkrankung, die genauen Therapiedaten, aber auch Follow Up Daten gesammelt werden und die Therapie so ständig optimiert wird. Im Folgenden werden die für diese Arbeit wichtigen Studien erläuternd zusammengefasst und auch die jeweilig erhaltene Therapie dargestellt. Exemplarisch wird dabei jeweils auf ein Therapieprotokoll eingegangen, auch wenn das Patientenkollektiv sich gegebenenfalls aus mehreren, konsekutiven Therapieprotokollen zusammensetzt.

### 1.3.1.1 Therapieoptimierungsstudie CoALL 08-09

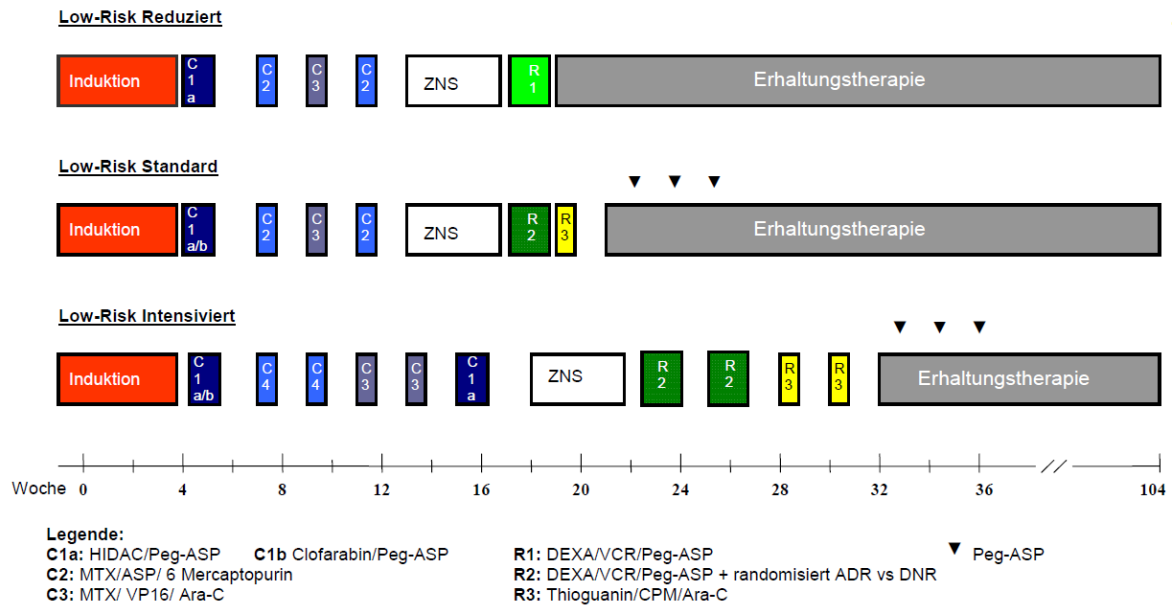
Die cooperative Leukämiestudie (CoALL) 08-09 schließt sich an die sieben Vorläuferstudien an, wobei sie direkt der CoALL 07-03 Studie folgt. Sie dient der Optimierung und Überprüfung sowohl der Effektivität als auch der Sicherheit der Polychemotherapie bei Patienten mit akuter Vorläufer-B- und T-Zell Leukämie als Primärerkrankung (Dobke, 2010). Eine erste Stratifizierung der Patienten erfolgt bereits bei Diagnose in eine Low Risk (LR) bzw. High Risk (HR) Gruppe. Nach Ende der Induktion erfolgt eine Messung der Minimal Residual Disease (MRD) anhand dessen eine erneute Stratifizierung in sechs Therapiearme stattfindet: Low-Risk (LR) Reduziert, - Standard und - Intensiviert, sowie High-Risk (HR) Reduziert, - Standard und -Intensiviert. Die Therapie ist auf einen Zeitraum von 2 Jahren angelegt und teilt sich in 5 Abschnitte ein: die Induktion, die Intensivphase, die ZNS-Phase, die Reinduktion und schließlich die Erhaltungstherapie (Abbildung 1).



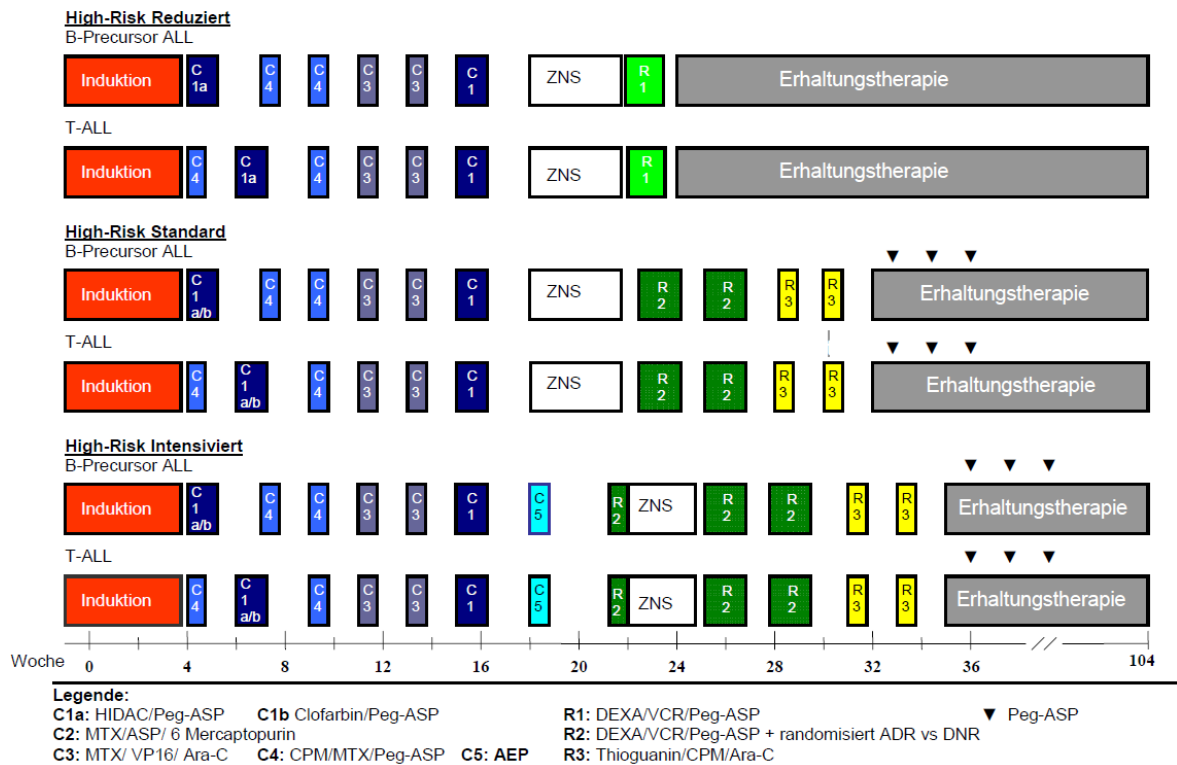
**Abbildung 1:** Therapieübersicht des Studienprotokolls CoALL 08-09 (Horstmann und Escherich, 2010)

Zunächst beginnt die Therapie für alle Risikogruppen mit einer Vorphase aus Daunorubicin (DNR) und intrathekalem (i.th.) Methotrexat (MTX). Auch die Induktion mit Vincristin (VCR), DNR und Methylprednisolon (PRED) ist kongruent. Es folgt dann die weitere Konsolidierungstherapie, welche je nach Stratifizierung 3-6 intensive Chemotherapieblöcke vorsieht. Daran schließt sich eine ZNS Phase an. In der die Patienten i.th. MTX-Gaben und 6-Mercaptopurin bekommen. Für Patienten mit Indikation zur prophylaktischen bzw. therapeutischen Radiatio des Neurocraniums erfolgt hier eine Schädelbestrahlung, welche allerdings bei weniger als 5% der Patienten liegt. Diese findet mit 12 Gray (Gy) Gesamtbestrahlung nur bei HR-Patienten mit initialen Leukozytenzahlen von  $\geq 200$  /nl (B-Vorläufer ALL)

bzw. von  $\geq 100/\text{nl}$  (T-ALL) statt. Patienten mit initialem ZNS Befall erhalten in Abhängigkeit vom Alter 12 - 18 Gy Gesamtbestrahlung. Nach der Reinduktions-Kombinationschemotherapie folgt die Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin und i.th. MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 Jahren (Abbildung 2, Abbildung 3) (Horstmann und Escherich, 2010).



**Abbildung 2:** CoALL 08-09 Therapieübersicht des Studienprotokolls Low-Risk (verkleinert aus Horstmann und Escherich, 2010)

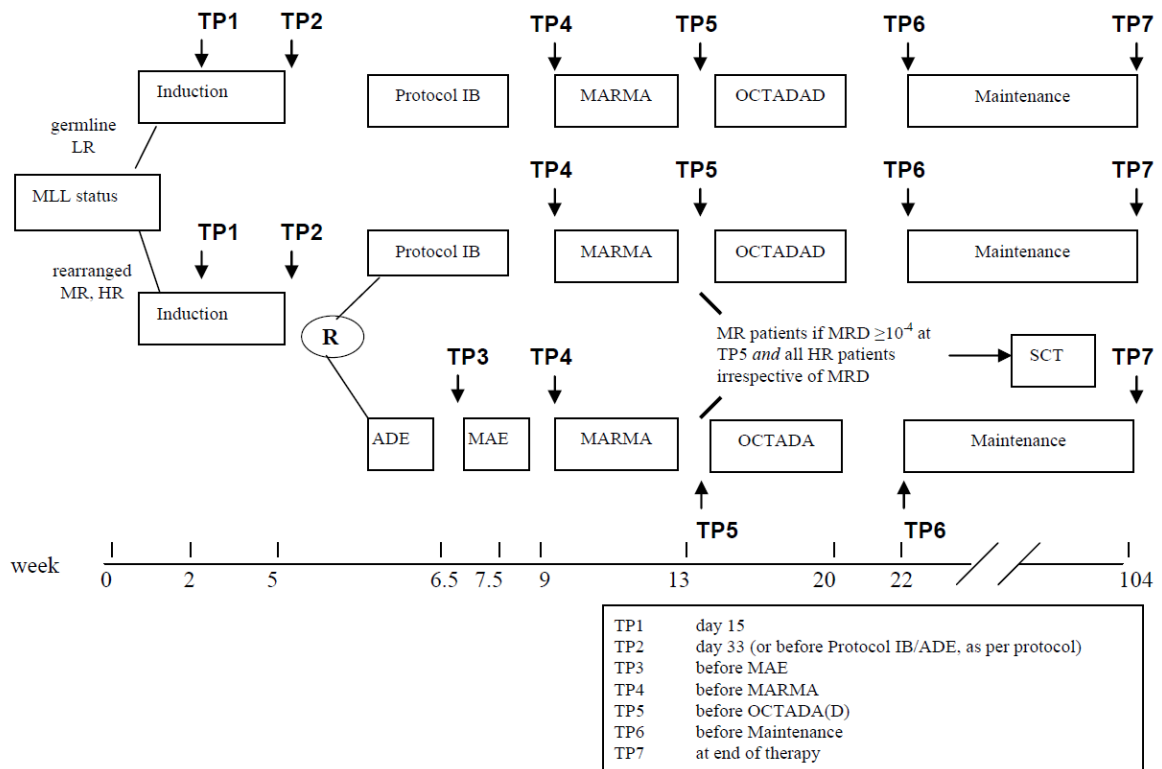


**Abbildung 3:** CoALL 08-09 Therapieübersicht des Studienprotokolls High Risk (verkleinert aus Horstmann und Escherich, 2010)

### Interfant-06 Protokoll

Das Interfant-06 Behandlungsprotokoll ist im Rahmen einer internationalen Kooperation weltweit führender Studiengruppen für Patienten mit einer ALL als Primärerkrankung im ersten Lebensjahr entwickelt worden. Es folgt der Interfant-99 Studie und soll die Überlebensrate steigern sowie die Entwicklung eines Frührezidives reduzieren. Die Risikostratifizierung erfolgt in die Gruppen Low Risk (LR), Medium Risk (MR) und High Risk (HR) anhand des MLL-Status, der initialen Leukozytenzahl und des Alters. (Möricke und Dobke, 2010). Entsprechend der Risikoarme werden verschiedene komplexe Chemotherapieblöcke verabreicht (Abbildung 4).



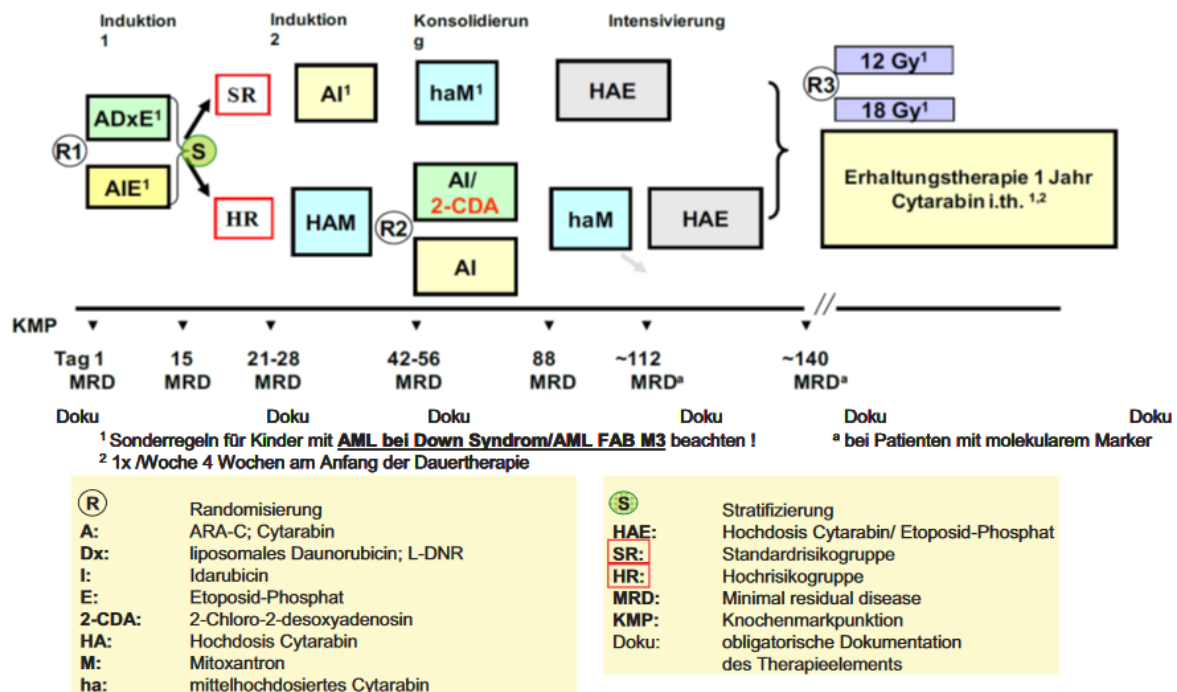


**Abbildung 4:** Therapieübersicht aus dem Interfant-06 Therapieprotokoll (verkleinert aus Pieters und Schrappe, 2009)

### 1.3.1.2 Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004

Die AML- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2004 Studie ist eine Therapieoptimierungsstudie für Patienten mit AML als Primärerkrankung, um die Überlebensrate durch Intensivierung der Therapie für einzelne Risikogruppen weiter zu erhöhen. Das ursprüngliche Protokoll wurde durch mehrere Amendments abgeändert. So wurde in diesem Protokoll erstmals die generalisierte prophylaktische Bestrahlung des Neurocraniums für alle Patienten abgeschafft und die Indikation für eine sehr begrenzte Patientenkohorte definiert (Klusmann und Creutzig, 2003). Grundsätzlich ist die Therapie in eine Intensivphase mit einer Kombinationschemotherapie von ungefähr 140 Tagen und eine sich anschließende einjährige Erhaltungstherapie, bestehend aus 6-Thioguanin täglich per os und Cytarabin (ARA-C) monatlich subkutan, gegliedert. Die Intensivtherapie beginnt mit dem ersten Block der Induktion mit Gaben von ARA-C, liposomales Daunorubicin (L-DNR) und Etoposid (VP16) für alle Patienten. Es folgt die Stratifizierung in eine Standard- (SR) und eine Hochrisiko (HR)- Gruppe. Getrennt fortlaufend wird die Therapie mit einer Induktionsphase (zweiter Block), Konsolidierungsphase und

Intensivierung weitergeführt. Die SR Gruppe erhält ARA-C mit Idarubicin(I) mittelhochdosiertes Cytarabin (ha) mit Mitoxantron (M) und abschließend eine Hochdosis Cytarabin (HA) mit VP16 (Abbildung 5) (Creutzig et al., 2012).



**Abbildung 5:** Therapieschema des Studienprotokolls AML-BFM 2004 vor Amendments (Reinhardt und Creutzig, 2004, Legende hinzugefügt aus Klusmann und Creutzig, 2005)

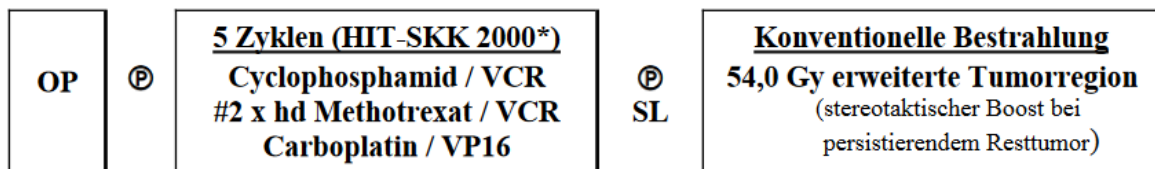
### 1.3.1.3 HIT 2000

Die Hirntumor- (HIT) 2000 Studie ist eine Therapieoptimierungsstudie zur einheitlichen Verbesserung der risikoadaptierten Therapie bei Medulloblastomen, Ependymomen und supratentoriellen ZNS-PNET. Hierdurch sollen eine vergleichsweise hohe Überlebensrate und eine Reduktion der Spätfolgen erzielt werden. Es folgt eine Stratifizierung auf der Basis der Histologie, des Metastasierungsstadiums und des Alters in zehn unterschiedliche Therapiepläne (Rutkowski und Dobke, 2003, Rutkowski et al., 2008).

Zwei für diese Arbeit relevante Therapiepläne sind zum einen der Plan E-HIT 2000-BIS4 und zum anderen MET-HIT 2000-BIS4.

E-HIT 2000-BIS4 schließt Patienten mit einem Ependymom WHO-Grad II oder III, ohne Resttumor nach neurochirurgischer Entfernung, und die jünger als vier Jahre

alt sind, ein. Zunächst werden die Patienten einer intensiven Kombinationschemotherapie mit Cyclophosphamid (CPM), VCR, MTX, Carboplatin (Carbo) und VP16 unterzogen. Anschließend erhalten sie eine Bestrahlung der jeweiligen Tumorregion mit einer Gesamtdosis von 54 Gy (Abbildung 6) (Tallen und Yiallouros, 2007).



MRT<sup>+</sup>

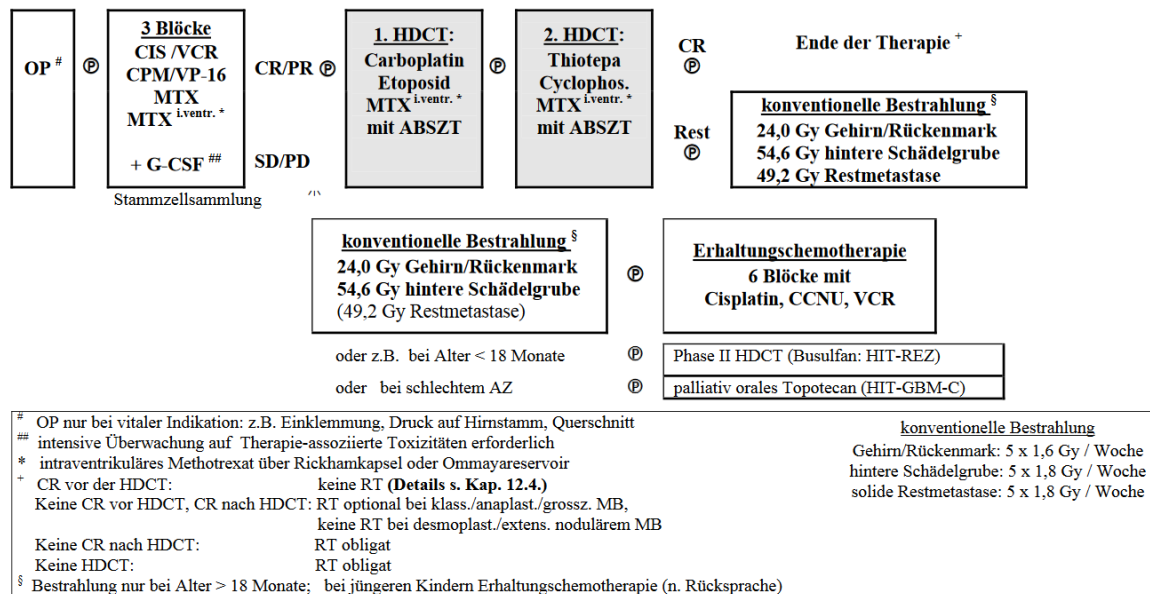
**+ frühzeitige neuroradiologische Referenzbeurteilung (postoperativer Resttumor) obligat!**

**\* ohne MTX intraventrikulär !**

**# nur im 1. - 3. Zyklus**

**Abbildung 6:** Übersicht E-HIT 2000-BIS4 aus dem Studienprotokoll HIT 2000 (verkleinert aus Rutkowski et al., 2008)

MET-HIT 2000-BIS4 schließt Patienten mit einem ZNS-PNET und Medulloblastomen die jünger als vier Jahre alt sind ein. Die Therapie beginnt mit einer Induktionschemotherapie bestehend aus einer Kombination von Carbo, VP16 und MTX (intraventrikulär). Bei guter Ansprache folgt eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Hierbei besteht der erste Block aus Carbo, VP16 und MTX intraventrikulär, der zweite aus Thiotepa, CPM und MTX (intraventrikulär). Abschließend, bei weiteren Bestehen des Tumors, wird eine Bestrahlung des Gehirns und Rückenmarks mit einer Aufsättigung der Tumorregion bis zu einer Gesamtstrahlendosis von 54,6 Gy durchgeführt (Abbildung 7) (Tallen und Yiallouros, 2015).



**Abbildung 7:** Übersicht MET-HIT 2000-BIS4 aus dem Studienprotokoll HIT 2000 (verkleinert aus Rutkowski et al., 2008)

## 1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es dento-orale Spätfolgen bei Kindern, welche im Vorschulalter aufgrund einer malignen Erkrankung onkologisch behandelt wurden, aufzudecken und zu untersuchen, sowie diese mit veröffentlichten Zahlen der durchschnittlichen Bevölkerung zu vergleichen und mit dem sozio-ökonomischen Umfeld in Verbindung zu bringen. Um die Diversität der Behandlung bei den kleinen Fallzahlen möglichst gering zu halten, soll bei dieser Untersuchung die Grunderkrankung eingegrenzt werden auf akute Leukämien (AML/ALL) sowie Hirntumore. Daneben soll untersucht werden, ob die Inzidenz an dento-oralen Spätfolgen sich zwischen Patienten mit alleiniger Chemotherapie und denen mit zusätzlicher Radiatio unterscheidet.

Als Konsequenz dieser Untersuchungen kann eine mögliche Verbesserung der zahnärztlichen Gesundheit durch eine frühzeitige und verbesserte Aufklärung zur Zahnpflege und gegebenenfalls nötigen Behandlung der überlebenden Patienten resultieren.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiengestaltung**

Zur Realisierung des Themas „Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter“ wurde eine prospektive Querschnittstudie gewählt. Sie ist als eine Single-Center-Studie angelegt.

Die Studie wurde am 21.03.2017 durch die zuständige Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg mit der Bearbeitungsnummer PV5433 beraten, und es folgte eine zustimmende Bewertung (Anhang).

### **2.2 Patientenrekrutierung und -kollektiv**

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Beginn der Studie festgelegt. Das Alter der Patienten zu Therapiebeginn wurde anfänglich auf 1 - 5 Jahre gesetzt. Nach Abschluss der ersten Untersuchungen im Juli 2018 wurde das Alter auf 0 - 6 Jahre erweitert, um eine größere Kohorte zu gewinnen. Des Weiteren sollten die Patienten bei der klinischen Untersuchung mindestens 12 Jahre alt sein, sodass die Zähne 1 - 7 beurteilt werden können. Weisheitszähne (8er) werden nicht berücksichtigt. Aus diesen Einschlusskriterien lässt sich ableiten, dass sich die Kinder mindestens 5 Jahre nach Therapieabschluss in der Nachsorgeuntersuchung in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie (PHO) des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) befanden.

Als ein Ausschlusskriterium wurde eine zusätzliche Knochenmarkstransplantation als Therapie in der Gruppe 1 festgelegt.

Die Patienten wurden zu Beginn in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Patienten mit der Erkrankung ALL oder AML, die nach dem jeweiligen Studientherapieprotokoll eine Chemotherapie bekommen haben.

Gruppe 2: Patienten mit der Erkrankung eines Hirntumors oder ALL, die nach dem jeweiligen Studientherapieprotokoll eine Chemotherapie und zusätzlich Radiatio im Kopf-Hals-Bereich bekommen haben.

Die Patientenkohorte wurde durch Sichten der CoALL-, der Interfant-, der AML-BFM und der MH- Studienliste sowie des HIT-Med Registers unter Berücksichtigung der oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien identifiziert. Hierzu wurden die jeweiligen Studienleitungen angeschrieben, mit der Bitte, die in Frage kommenden Patienten zu listen. Anschließend wurde die so erhaltene Patientenkohorte nochmals auf die Kriterien in der elektronischen Patientenakte des UKE (Soarian®) überprüft. Insgesamt ließen sich 62 mögliche Patienten identifizieren, die per Post mittels eines, für diese Nachsorgestudie verfassten, Einladungsbriefes und Aufklärungsbogens (Anhang) angeschrieben wurden. Einige meldeten sich daraufhin bei der angegebenen Studiendokumentarin der CoALL-Studienzentrale telefonisch zurück. Diese wurden anschließend von der untersuchenden Zahnärztin für die Terminvereinbarung zurückgerufen. In einer zweiten Runde wurden die restlichen Patienten direkt von der untersuchenden Zahnärztin angerufen, um nochmals an die Studie zu erinnern und bei zunächst mündlicher Zustimmung einen Termin zu vereinbaren.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Befunde und Therapieprotokolle nach Aktenlage**

Die für die Auswertung relevanten Stamm- und Therapiedaten der Primärbehandlung stammen aus den digitalen Patientenakten des Archiv- und Dokumentenmanagementsystems Soarian® Clinicals (Cerner Health Services Deutschland GmbH), den Papierakten aus dem Archiv der Kinderklinik des UKE sowie aus der CoALL Studiendatenbank. Neben dem Geschlecht, dem Alter bei Therapiebeginn, der Inzidenz einer schweren Mukositis während der Therapie (Grad 3 und 4 sowie eine Herpes simplex Virus (HSV) induzierte Mukositis) wurden auch die Daten zur Grunderkrankung, inklusive der Risikostratifizierung und die dementsprechende Einteilung in die verschiedenen Therapiearme der jeweiligen Studienprotokolle erfasst.

### 2.3.2 Zahnärztliche Untersuchung

Die zahnärztlichen Untersuchungen inklusive der Aufklärung mit Einholung der Einverständniserklärung und das Ausfüllen des Fragebogens fanden im Zeitraum vom 22.02.2018 bis zum 21.09.2018 in den Behandlungszimmern der Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde des UKEs statt und dauerten im Schnitt 25 Minuten.

Zu Beginn der zahnärztlichen Untersuchung wurden alle Patienten und anwesenden Sorgeberechtigten von der untersuchenden Zahnärztin über die Studie nochmals mündlich aufgeklärt und unterschrieben die Einverständniserklärung. Bei Fotodokumentation wurde das Einverständnis zur pseudonymisierten Verwendung dieser zusätzlich eingeholt.

Die allgemeine Anamnese wurde mittels des standardisierten Anamnesebogens der Zahnklinik des UKE (Anhang) erhoben.

Die klinische Untersuchung entspricht einer „eingehenden Untersuchung (01)“ der gesetzlichen Krankenkassen, welche zur „Feststellung von Zahnkrankheiten, Mundkrankheiten, Kieferkrankheiten und der Beratung“ dient (Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, 2019). Bei der intraoralen Untersuchung wurde schematisch auf die folgenden Punkte geachtet:

1. Agenesie (Beurteilung klinisch und röntgenologisch, sowie die Einbeziehung der Aussage der behandelnden Zahnärzte, dass Zähne extrahiert wurden.)
2. Mikrodontie (Als Mikrodont eingestuft wurden Zähne, die erheblich kleiner als üblich waren bzw. etwa die Hälfte des mesiodistalen Diameters im Seitenvergleich bzw. zu standardisierten Werten aufwiesen.)
3. Schmelzanomalien (Die Schmelzanomalien wurden nochmals in 5 Unterpunkte unterteilt. Es wurde auf Schmelzhypoplasien, White Spots, Schmelzdefekte, Anomalien durch Traumata und auf andere Veränderungen wie Opazität oder streifiger Schmelz geachtet. Durch Traumata entstandene Anomalien wurden für die Auswertung allerdings zu „keine vorhandene Anomalie“ gezählt, da diese offensichtlich nicht mit der Therapie im Zusammenhang standen.)

4. Karies / Füllungen (Bei Karies wurde unterschieden, ob es sich um Initialkaries oder Karies handelt. Füllungen wurden separat betrachtet, auch hier wurde die prophylaktische Fissurenversiegelung von anderen Flächenfüllungen abgegrenzt.)
5. Xerostomie (Subjektives Empfinden der Patienten zusammen mit der Beobachtung der untersuchenden Zahnärztin des Speichelflusses bei der intraoralen Erhebung.)

Die zahnärztliche Untersuchung wurde von einer Zahnärztin auf einer Behandlungseinheit (zahnärztlicher Multifunktionsstuhl) von KaVo (KaVo Dental GmbH, Biberach, Deutschland) in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mittels Mundspiegel, zahnärztlicher Sonde und Sprayvit systematisch nach Quadranten eingeteilt, von Zahn 17 beginnend bis Zahn 47 endend, trocken geblasen, visuell durchgeführt. Es wurde das Internationale Zahnschema der Fédération Dentaire Internationale (FDI-System) angewendet. Untersucht wurden immer die Anlagen von 28 möglichen Zähne. Die Ergebnisse wurden direkt digital in die Patientenakte in die Praxismanagementsoftware charly by solutio (solutio GmbH & Co. KG, Holzgerlingen, Deutschland) dokumentiert. Später wurden diese pseudonymisiert und in eine Exceltabelle übertragen. Bei nicht eindeutig zuzuordnenden Befunden wurde der betreuende Oberarzt hinzugezogen.

Zur Vervollständigung der klinischen intraoralen Untersuchung wurden die Patienten bzw. ihre Eltern gebeten ein Röntgenbild der Zähne und des Kiefers (Orthopantomogramm (OPG)) mitzubringen. Durch das Wirksamwerden der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) zum 25. Mai 2018, ist es nicht möglich bestehende Röntgenbilder von dem behandelnden Hauszahnarzt anzufordern, dieses muss durch die Patienten selbst geschehen. Bei Neuanfertigung ist aufgrund der Strahlenbelastung darauf zu achten, dass das letzte OPG älter als zwei Jahre alt ist.

Bei Vorliegen eines OPGs wurde dieses systematisch nach den gleichen Punkten (s.o. Punkt 1-4) an einem zertifizierten Befundungsmonitor nach der DIN 6868-157



ausgewertet und zusätzliche Erkenntnisse ebenfalls in Charly by solutio dokumentiert (Röntgenstelle der BZÄK, 2015).

### **2.3.3 Fragebogen**

Alle Patienten und Sorgeberechtigten wurden im Rahmen der Untersuchung gebeten einen standardisierten Fragebogen (Anhang) auszufüllen. Dieser konnte zumeist während der klinischen Untersuchung der Patienten von den anwesenden Eltern ausgefüllt werden. Der Fragebogen bezieht zusätzlich sozioökonomische und ethnische Faktoren sowie eine regelmäßige Kontrolle des zahn- und medizinischen Gesundheitszustandes mit ein, um einen möglichen Einfluss oder Zusammenhang zu den Spätfolgen aufzudecken. Er teilt sich in zwei Abschnitte, den Patienten- und Elternteil, auf. Zu dem Patientenabschnitt gehören die Abfrage an der Teilnahme an zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen, wobei regelmäßig mindestens einmal jährlich gleichgesetzt wurde und an die besuchende Schulform. Im Elternabschnitt wurde nach der Teilnahme an den kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen und der Aufklärung über dento-orale Spätfolgen gefragt. Des Weiteren ging der Fragebogen auf die Herkunft, das Sorgerecht, das Arbeitsverhältnis und den Sozialstatus sowie den Bildungsstand der Eltern ein. Bei diesen Fragen wurden Mutter und Vater getrennt betrachtet.

Etwa die Hälfte der Fragen war mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ zu beantworten, der Rest im Freitext. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt pseudonymisiert und per Hand, doppelt kontrolliert. Die Antworten wurden in eine Datenbank übertragen.

### **2.3.4 Statistische Auswertung der Datenerhebung**

Die erfassten Daten der Fragebögen und Einverständniserklärungen werden in Papierform bei der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu

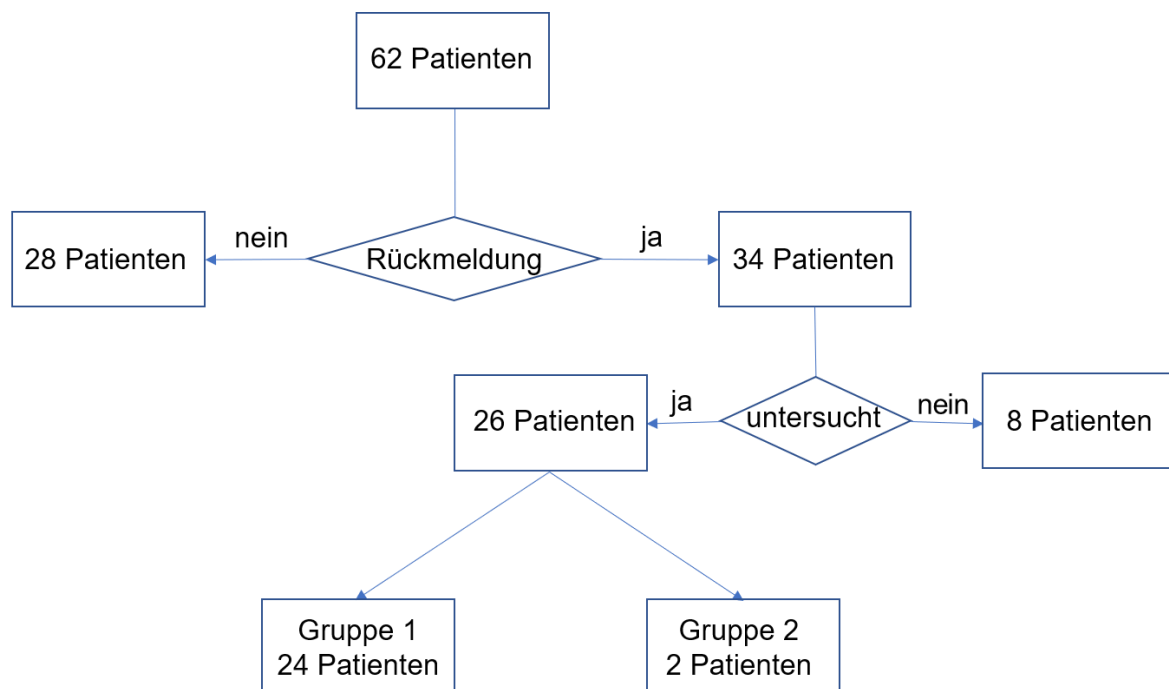
erschweren. Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter nur von diesem ausdrücklich autorisierte Personen in der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE. Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert. Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Auswertung der Daten erfolgte aufgrund des Patientenkollektivs von 26 Patienten deskriptiv. Sie wurde mit dem Programm Excel des Microsoft® Office 365 ProPlus Paketes (Microsoft Corporation, Redmond, Washington USA), sowie mit dem Programm SAS® (SAS Institute, Cary, North Carolina USA) mittels dem Exakten Fisher-Test erstellt. Die Grenze für die statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  gezogen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Es wurde eine Patientenkohorte von  $n = 62$  Patienten angeschrieben. Zur Teilnahme an der Untersuchung meldeten sich 34 Patienten positiv zurück, welches einer Rücklaufquote von 54,84% gleichkommt. Letztendlich untersucht wurden  $n = 26$  Patienten, mit den anderen 8 konnte kein Termin vereinbart werden, bzw. sie erschienen nicht zu den vergebenen Terminen. Dieses entspricht dann noch einer Rücklaufquote von 41,93%. Die übrigen 28 Patienten waren telefonisch nicht zu erreichen oder willigten nicht ein an der Studie teilzunehmen. Außerdem konnten 4 Anschreiben postalisch nicht zugestellt werden (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Flussdiagramm Patientenkollektiv

Das Alter bei Therapiebeginn lag zwischen 0,8 und 5,5 Jahren, also einem Mittelwert von 3,48 Jahren. Das Alter bei der zahnärztlichen Untersuchung lag zwischen 12-17 Jahren, im Mittelwert 14,4 Jahre.

### **3.1.1 Gruppe 1**

Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 0,9 – 5,5 Jahre alt, welches einem Mittelwert von 3,6 Jahren entspricht. Als sie zahnärztlich untersucht wurden, waren sie zwischen 12 und 17 Jahren alt (Mittelwert 14,4 Jahre). Der Gruppe gehörten 9 männliche und 15 weibliche Probanden an. Die Probanden teilten sich auf in 22 Patienten der CoALL Studie, wobei 14 weiblich und 8 männlich waren, eine weibliche Patientin der Interfant Studie und einen männlichen Patienten der AML-BFM Studie. Die 22 Patienten der CoALL Studie wurden während ihrer Therapie in verschiedene Therapiearme aufgeteilt. Für die Auswertung wurden diese in eine LR-Gruppe (zu der LR - Reduziert und -Standard zugeordnet wurden) und eine HR-Gruppe (zu der LR-Intensiviert und alle HR-Arme zugeordnet wurden) zusammengefasst. Der LR-Gruppe gehörten 12 Patienten an, der HR-Gruppe 10. Der Patient aus der Interfant Studie bekam zusätzlich ein Rezidiv und somit außerdem das Protokoll ALL-REZ 2002, dieses beinhaltete eine Bestrahlung von 18 Gy Gesamtdosis des Neurocraniums. Trotz der Radiatio wurde dieser Patient aufgrund seiner Erkrankung und deutlich geringeren Strahlendosis in Gruppe 1 gelistet. Insgesamt bei 8 von 23 Patienten wurde in der Dokumentation der Therapienebenwirkungen eine schwere Mukositis (Grad 3 und 4 sowie eine HSV induzierte Mukositis) festgehalten, bei einem Patienten fehlten die Angaben hierüber. 3 dieser 8 Patienten gehörten der LR-Gruppe, 5 der HR-Gruppe an.

### **3.1.2 Gruppe 2**

Die Patienten dieser Gruppe waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 0,8 – 3,5 Jahre alt, im Mittelwert 2,1 Jahre. Zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung waren die Patienten zwischen 16 und 17 Jahre alt, (Mittelwert 16,5 Jahre). Die Gruppe 2 bestand aus einem männlichen und einer weiblichen TeilnehmerIn der HIT 2000 Studie, und hier jeweils einer dem Therapiearm E-HIT 2000-BIS4 bzw. MET-HIT 2000-BIS4. Beide bekamen aufgrund Ihrer Therapie eine Bestrahlung von 54 Gy als Gesamtdosis. Das Vorhandensein einer Mukositis konnte aus den Akten nicht entnommen werden.

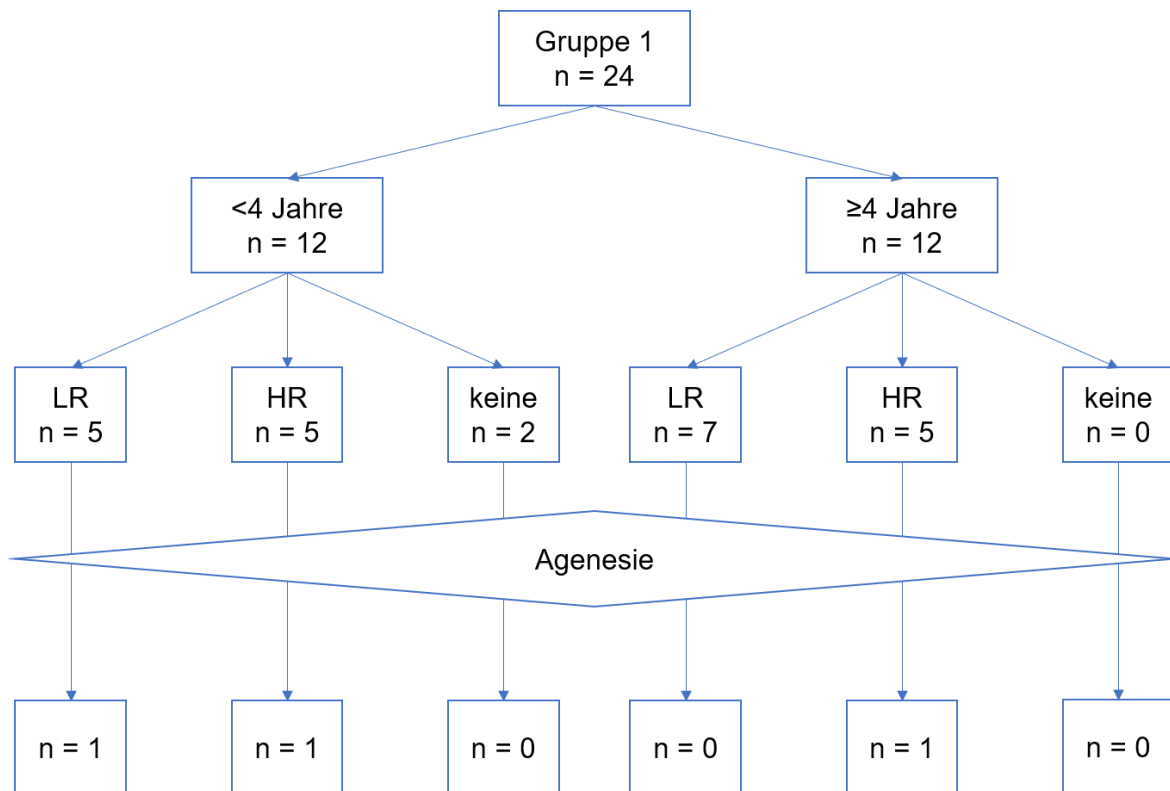
## **3.2 Zahnärztliche Untersuchung**

Die klinische zahnärztliche Untersuchung konnte bei 7 Patienten durch ein vorliegendes OPG vervollständigt werden. Bei vielen Patienten lag ein aktuelles Röntgenbild vor, welches nicht mitgebracht wurde, bei den restlichen Patienten ohne mitgebrachtes OPG lag kein Einverständnis zur Anfertigung vor. Um den Faktor des Alters bei Therapiebeginn weiter zu konkretisieren wurden die Patienten zum Vergleich für die Auswertung noch einmal in 2 Gruppen aufgeteilt: <4 Jahre versus  $\geq 4$  Jahre bei Therapiebeginn. In der Gruppe 1 waren 12 Patienten <4 und 12 Patienten  $\geq 4$  Jahre alt bei Therapiebeginn. In der Gruppe 2 waren die untersuchten Probanden alle <4 Jahre alt. In den folgenden Abschnitten wird zur Verkürzung dieser Aufteilung nur „<4-Jährige“ und „ $\geq 4$ -Jährige“ benutzt. Dieses meint immer das Alter bei Therapiebeginn.

### **3.2.1 Gruppe 1**

#### **Agenesie**

Insgesamt konnte bei 3 von 24 Patienten eine Nichtanlage festgestellt werden. 2 davon waren in der Gruppe der <4-Jährigen (16,67% der untersuchten <4-jährigen Patienten hatten demnach eine Agenesie), einer bei den  $\geq 4$ -Jährigen (8,3% hatten eine Agenesie). Bei Betrachtung der einzelnen Zähne waren 4 von 672 möglichen Zähnen nicht angelegt, diese teilten sich in 3 bei den <4-Jährigen und einen (Zahn 31) bei den  $\geq 4$ -Jährigen auf. Das heißt bei einem Patienten bei den <4-Jährigen waren 2 Zähne (UK 5er), bei dem anderen Patienten der Zahn 15 (Abbildung 10) nicht angelegt. Zusätzlich war bei 2 fehlenden Zähnen keine Angabe möglich, ob diese nicht angelegt sind, oder gezogen wurden. Alle betroffenen Patienten gehörten der CoALL-Studie an. Über dieses hinaus wurde auf die Risikogruppen geschaut. So teilten sich diese bei den <4-Jährigen in einen Patienten bei der LR-Gruppe und einen Patienten bei der HR-Gruppe auf. Der  $\geq 4$ -Jährige gehörte der HR-Gruppe an. Die Aufteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.



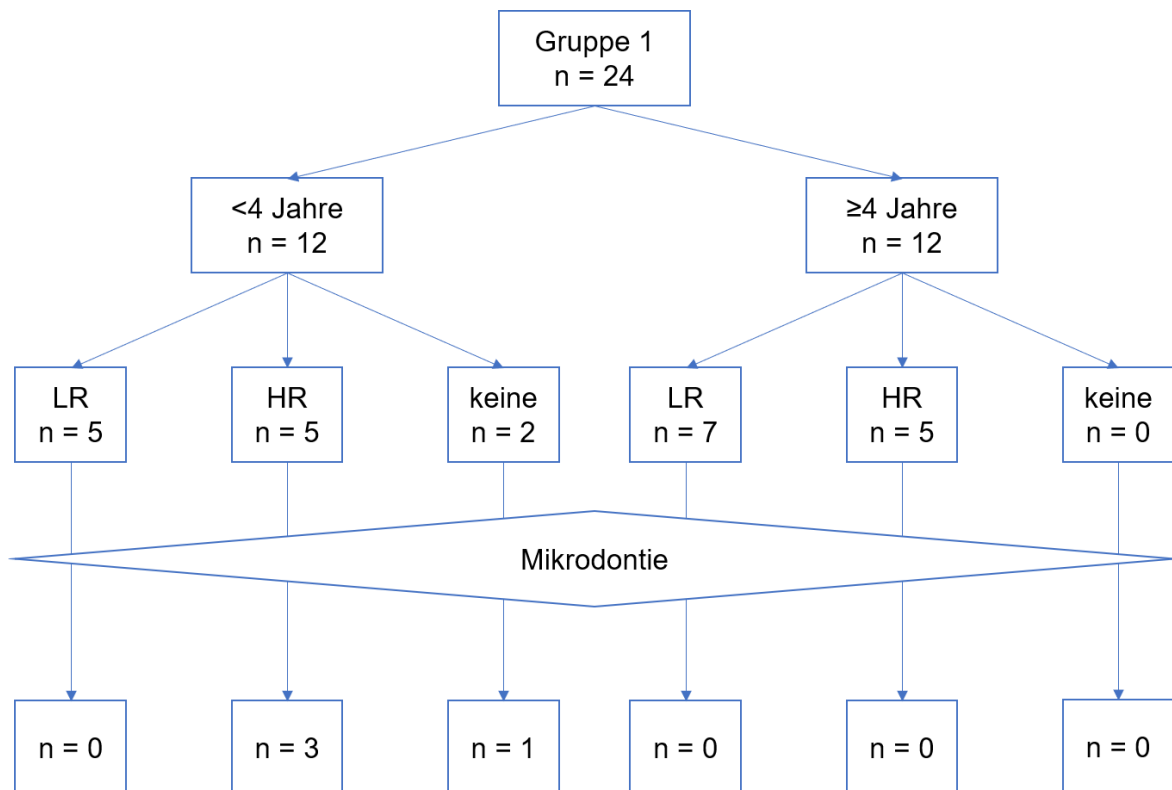
**Abbildung 9:** Flussdiagramm Gruppe 1 Agnesis (keine = keine Risikoeinteilung)



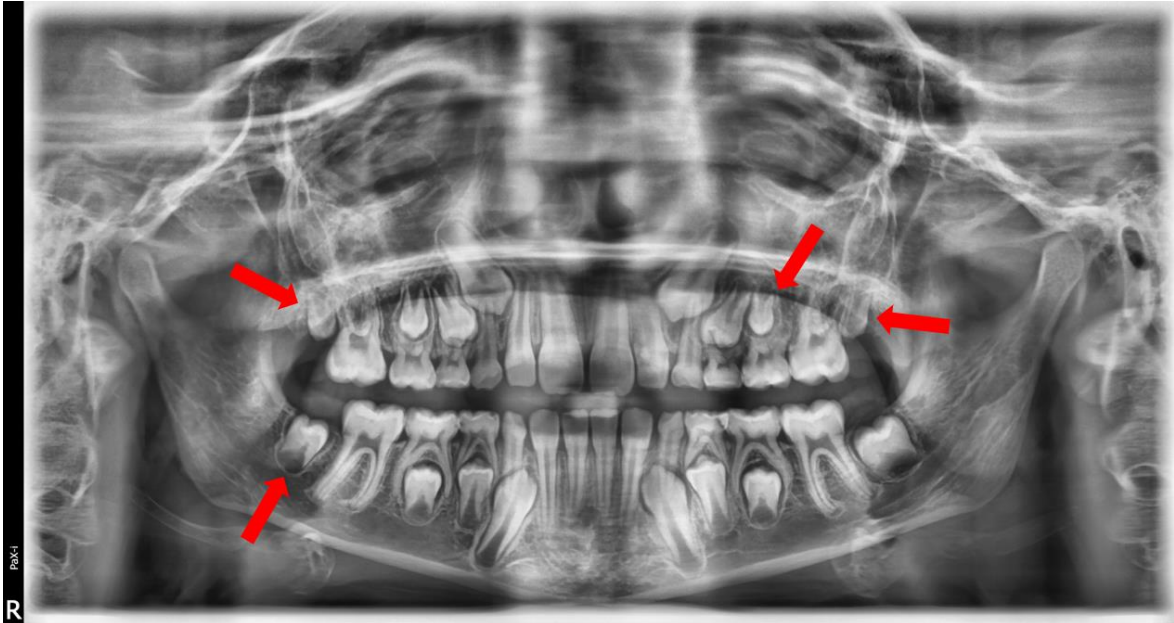
**Abbildung 10:** Patienten-OPG, gelbes Oval zeigt die Nichtanlage von Zahn 15, die roten Pfeile zeigen auf die mikroodontischen Zahnanlagen von Zahn 34 und 44

## Mikrodentie

Von einer Mikrodentie waren insgesamt 4 von 24 Patienten, also 16,67% (bzw. 11 von 672 Zähnen) betroffen, wobei alle bei den <4-Jährigen (n = 336 Zähne) zu finden waren. Die betroffenen Zähne verteilten sich auf 4 Patienten, wobei ein Patient aus dieser Gruppe eine therapeutische ZNS Bestrahlung mit 18 Gy im Rahmen der ALL Rezidivbehandlung erhalten hatte. Die anderen 3 Patienten waren alle in der HR-Gruppe der CoALL-Studie angesiedelt. Das heißt 3 von 5 Patienten (60%) in der HR-Gruppe der <4-Jährigen wiesen eine Mikrodentie auf. Hauptsächlich verteilten sich die Zähne auf die 4er, 5er und 7er (Abbildung 10, Abbildung 12, Abbildung 13), einer (der vom ALL-REZ 2002-Protokoll) war am Zahn 12 mikrodontisch. Die Aufteilung ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11:** Flussdiagramm Gruppe 1 Mikrodentie (keine = keine Risikoeinteilung)



**Abbildung 12:** Patienten-OPG, rote Pfeile zeigen auf die mikroodontischen Zahnanlagen der Zähne 17, 25, 27, 47

**A**



**B**



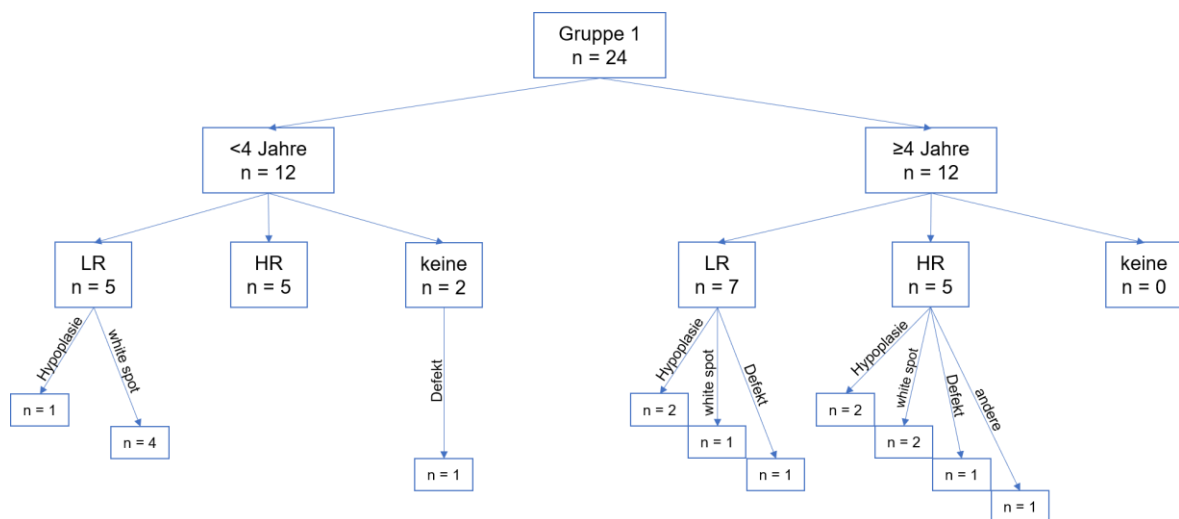
**Abbildung 13:** Klinische Ansicht der Mikrodontie an Zahn 35 (rote Pfeile), (A) Ansicht von vestibulär (B) Ansicht von okklusal, gleicher Patient wie auf Abbildung 10

### Schmelzanomalien

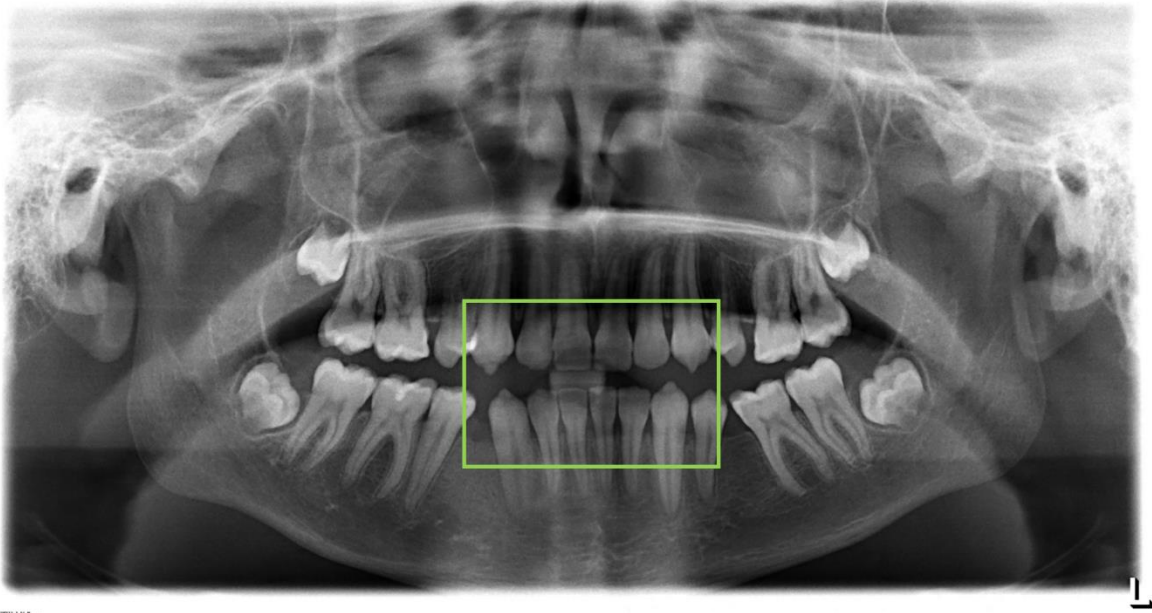
Als die am ausgeprägtesten makroskopisch sichtbare Entwicklungsstörung wurde hier die Schmelzhypoplasie betrachtet. Insgesamt waren es 5 von 24 Patienten, die eine Schmelzhypoplasie aufwiesen. Durch das Auftreten an mehr als einem Zahn ergaben sich 25 von 672 Zähne mit einer Schmelzhypoplasie, wobei 12 Zähne bei den <4-Jährigen, bei einem von 12 Patienten, und 13 Zähne bei den  $\geq 4$ -Jährigen, bei insgesamt 4 von 12 Patienten, anzutreffen waren. Bei den <4-Jährigen traten sie ausschließlich bei Patienten mit dem LR-Protokoll auf. Bei den  $\geq 4$ -Jährigen



teilten sie sich mit 2 von 7 Patienten (6 betroffene Zähne) in der LR-Gruppe und 2 von 5 Patienten (7 betroffene Zähne) in der HR-Gruppe auf (Abbildung 15, Abbildung 16). Schmelzdefekte traten bei einem Patienten, an einem Zahn bei den <4-Jährigen und bei zwei Patienten an insgesamt 2 Zähnen bei den  $\geq 4$ -Jährigen auf. Weißliche Stellen (White spots) wurden bei 4 von 12 Patienten an 41 Zähnen in der Gruppe der <4-Jährigen und bei 3 von 12 Patienten an 4 Zähnen bei den  $\geq 4$ -Jährigen festgestellt. Andere Schmelzveränderungen, wie z.B. streifiger oder opaker Schmelz wurden für die Auswertung zusammengefasst. Diese wurden bei einem Patienten an 6 Zähnen der  $\geq 4$ -Jährigen der HR-Gruppe beobachtet. Die Aufteilung ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14:** Flussdiagramm Gruppe 1 Schmelzanomalien, nur die positiven Pfade wurden verfolgt, ein Patient konnte mehrere Anomalien aufweisen (keine = keine Risikoeinteilung, Hypoplasie = Schmelzhypoplasie, Defekt = Schmelzdefekt, andere = streifiger/opaker Schmelz)



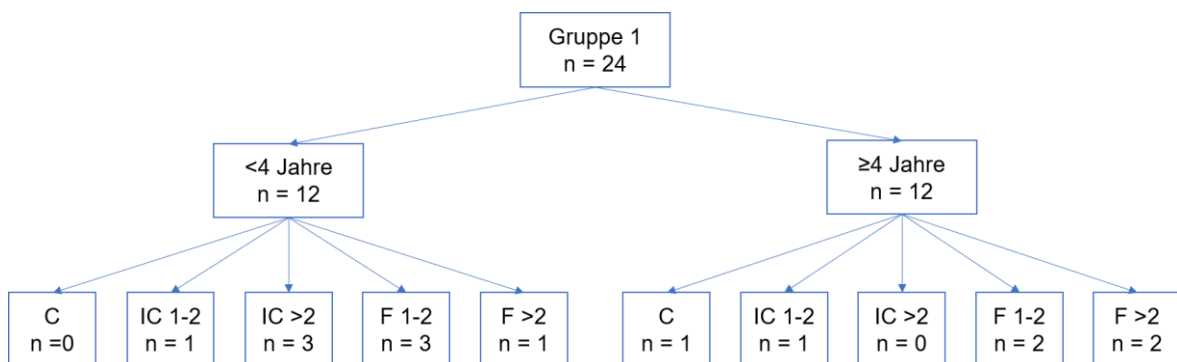
**Abbildung 15:** Patienten-OPG, grüner Kasten umrandet Schmelzhypoplasie an den Zähnen 13-23 und 33-43



**Abbildung 16:** Schmelzhypoplasie an den Zähnen 13-23 und 33-43, grüne Pfeile zeigen auf besonders ausgeprägte Stellen (gleicher Patient wie auf Abbildung 15).

## Karies/Füllungen

Reine Fissurenversiegelungen wurden zur Vollständigkeit mit aufgenommen, für die Auswertung allerdings zu den karies- und füllungsfreien Zähnen gezählt, da diese rein prophylaktisch gelegt wurden und keinen Rückschluss auf eine schlechte Mundgesundheit bzw. Karies gaben. 18 von 24 Patienten (75,00%) hatten überhaupt keine Karies, 8 bei den <4-Jährigen, 10 bei den ≥4-Jährigen. Bei je einem Patienten der <- und ≥4-Jährigen konnte eine Initialkaries an 1-2 Zähnen festgestellt werden, bei weiteren 3 Patienten der <4-Jährigen an mehr als 2 Zähnen. Ein Patient der ≥4-Jährigen wies an 1-2 Zähnen kariöse Läsionen auf. 16 von 24 Patienten hatten bei der Untersuchung keine Füllung, je 8 bei den <-4 und ≥4-Jährigen. 5 Patienten hatten 1-2 Füllungen, hiervon waren bei den <4-Jährigen 3, bei ≥4-Jährigen 2 betroffen. Mehr als 2 Füllungen konnten bei einem <4-Jährigen und 2 ≥4-Jährigen, also insgesamt 3 von 24 Patienten festgestellt werden. Bei Berechnung des DMFT-Indexes aus den Daten ergab sich ein Mittel von 0,6. Daraus ließ sich der Rückschluss ziehen, dass 79,16% der Patienten einen DMFT-Index von 0 hatten, also keine Karieserfahrung aufwiesen. Die Aufteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17:** Flussdiagramm Gruppe 1 Karies/Füllungen, ein Patient konnte mehr als ein Vorkommen haben, nicht dargestellt wurden Patienten ohne Karies/Füllungen (C = Karies an 1-2 Zähnen, IC 1-2 = Initiale Karies an 1-2 Zähnen, IC >2 = Initiale Karies an mehr als 2 Zähnen, F 1-2 = Füllungen an 1-2 Zähnen, F >2 = Füllungen an mehr als 2 Zähnen)

## Xerostomie

Bei keinem der Probanden konnte eine subjektiv vorherrschende Mundtrockenheit festgestellt werden.

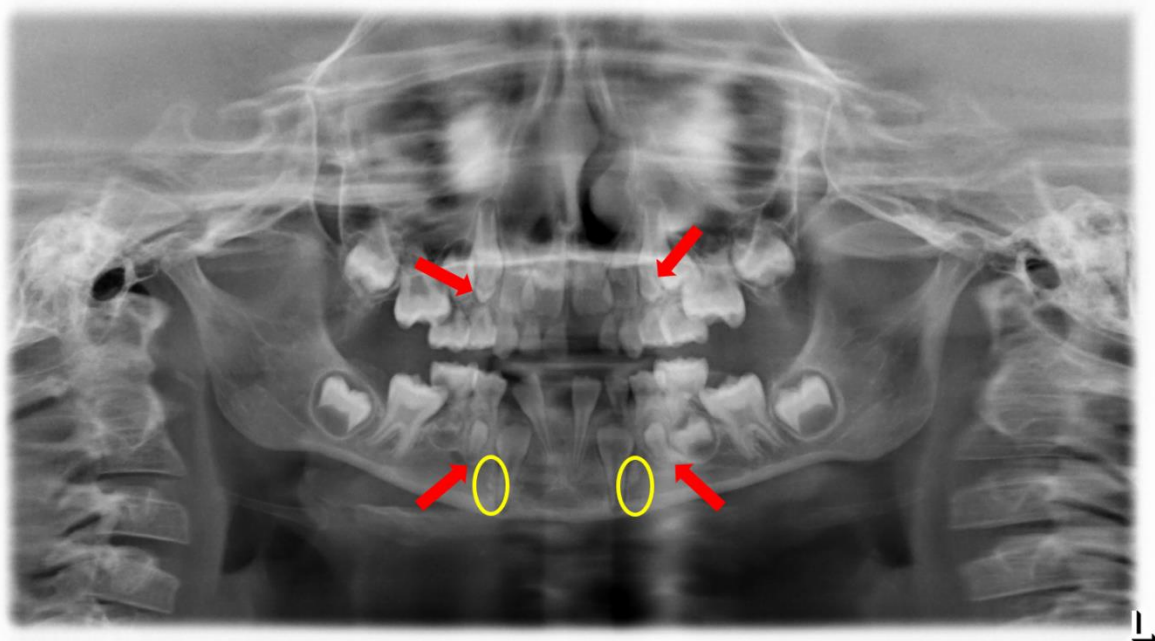
### 3.2.2 Gruppe 2

#### Agenesie

Die untersuchten Patienten waren beide von einer Agenesie betroffen. Hierbei wurden 4 von 56 Zähnen als nicht angelegt festgestellt (Abbildung 19). Diese waren bei dem einen Patienten paarweise die Unterkiefer 5er, bei dem anderen die Unterkiefer 3er (Abbildung 18).

#### Mikrodontie

Insgesamt gab es 4 von 56 Zähnen, die von einer Mikrodontie betroffen waren, diese traten alle bei einem von 2 Patienten auf (Abbildung 19) und betrafen die vier 4er (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Patienten-OPG, die gelben Ovale zeigen die Nichtanlagen der Zähne 33, 43, die roten Pfeile zeigen auf die mikrodontischen Zahnanlagen von den Zähnen 14, 24, 34, 44

#### Schmelzanomalien

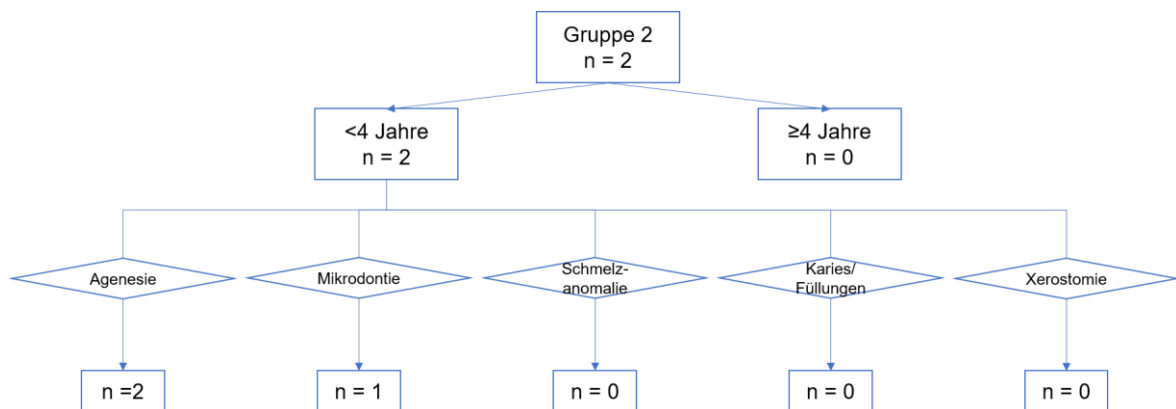
Bei den Patienten der Gruppe 2 wurden keine Schmelzanomalien bei der Untersuchung festgestellt (Abbildung 19).

## Karies/Füllungen

Es gab an den Zähnen der Patienten weder eine kariöse Läsion noch eine Füllung. Der DMFT-Index lag dementsprechend bei 0 (Abbildung 19).

## Xerostomie

Bei keinem der Probanden konnte eine subjektiv vorherrschende Mundtrockenheit festgestellt werden (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Flussdiagramm Gruppe 2 Zusammenfassung dentaler Vorkommnisse, ein Patient konnte mehrere Vorkommnisse aufweisen

### 3.2.3 Analyse hinsichtlich der Risikofaktoren

Anschließend wurden einzelne mögliche Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Anomalie bzw. dentaler Vorkommnisse herausgearbeitet. Als Risikofaktoren wurden die Radiatio, das Alter bei Therapiebeginn von <4 Jahren, die Intensität der Chemotherapie (LR versus HR) und das Auftreten einer schweren Mukositis bei der Therapie getestet. Dieses ist mit einem Patientenkollektiv der Gruppe 2 von 2 Patienten allerdings nur eingeschränkt durchzuführen.

Zunächst wurde als Anomalie die Agenesie betrachtet. Beim Vergleich der Patienten mit versus ohne Bestrahlung ergab dieses keinen signifikanten Unterschied für diesen Risikofaktor (Tabelle 2). Wurde die Mikrodontie als erstes Anzeichen für eine Agenesie betrachtet und mit dieser zusammengefasst, lag die Signifikanz von  $p(\text{Fisher}).02154$  bei den Patienten mit Bestrahlung (Tabelle 3).

**Tabelle 2:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie mit versus ohne Radiatio

p(Fisher).08462	Radiatio				All N
	Keine RT		RT		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie</b>					
<b>nein</b>	20	87.0	1	33.3	21
<b>ja</b>	3	13.0	2	66.7	5

**Tabelle 3:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie/Mikrodontie mit versus ohne Radiatio

p(Fisher).02154	Radiatio				All N
	Keine RT		RT		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie/Mikrodontie</b>					
<b>nein</b>	18	78.3	.	.	18
<b>ja</b>	5	21.7	3	100.0	8

Des Weiteren wurde als Risikofaktor das Alter bei Therapiebeginn untersucht. Die Grenze wurde wieder bei  $\geq 4$  Jahre gezogen. Bei ausschließlicher Betrachtung einer Agenesie konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Tabelle 4). Bei nun wieder hinzugefügter Mikrodontie konnte gezeigt werden, dass eine Agenesie plus Mikrodontie signifikant häufiger bei den  $< 4$ -Jährigen auftrat als bei den  $\geq 4$ -Jährigen (p(Fisher).03570) (Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie bei Alter zu Therapiebeginn

p(Fisher).33043	Alter bei TB				All N
	Alter $< 4$ Jahre		Alter $\geq 4$ Jahre		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie</b>					
<b>nein</b>	10	71.4	11	91.7	21
<b>ja</b>	4	28.6	1	8.3	5

**Tabelle 5:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie/Mikrodontie bei Alter zu Therapiebeginn

p(Fisher).03570	Alter bei TB				All N
	Alter $< 4$ Jahre		Alter $\geq 4$ Jahre		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie/Mikrodontie</b>					
<b>nein</b>	7	50.0	11	91.7	18
<b>ja</b>	7	50.0	1	8.3	8

Ebenso wurde die Intensität der Chemotherapie im Rahmen der CoALL-Therapie bei Patienten mit ALL untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den ehemaligen Patienten der LR- und HR Gruppe festgestellt werden, weder bezüglich einer vorliegenden Agenesie (Tabelle 6) noch zusammen mit einer Mikrodontie (Tabelle 7).

**Tabelle 6:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie bei LR versus HR

p(Fisher).57143	Risiko				All N
	COALL LR		COALL HR		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie</b>					
<b>Nein</b>	11	91.7	8	80.0	19
<b>Ja</b>	1	8.3	2	20.0	3

**Tabelle 7:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie/Mikrodontie bei LR versus HR

p(Fisher).13534	Risiko				All N
	COALL LR		COALL HR		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie/Mikrodontie</b>					
<b>nein</b>	11	91.7	6	60.0	17
<b>ja</b>	1	8.3	4	40.0	5

Abschließend wurde dementsprechend das Auftreten einer schweren Mukositis während der Therapie als möglicher Risikofaktor betrachtet. Auch bei diesem Test konnte keine signifikante Differenz bei dem Vorliegen einer Agenesie (Tabelle 8) oder mit einer Mikrodontie festgestellt werden (Tabelle 9).

**Tabelle 8:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie bei Mukositis

p(Fisher).26877	Mukositis				All N
	nein		ja		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie</b>					
<b>nein</b>	14	93.3	6	75.0	20
<b>ja</b>	1	6.7	2	25.0	3

**Tabelle 9:** Auswertung Fisher-Test  
Agenesie/Mikrodontie bei Mukositis

p(Fisher)1.0000	Mukositis				All N
	nein		ja		
	N	%	N	%	
<b>Agenesie/Mikrodontie</b>					
<b>nein</b>	11	73.3	6	75.0	17
<b>ja</b>	4	26.7	2	25.0	6

Als eine weitere Anomalie wurde die Schmelzhypoplasie hinsichtlich der Risikofaktoren untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Einflusses der Bestrahlung (Tabelle 10), des Alters bei Therapiebeginn (Tabelle 11), der Intensität der Chemotherapie (Tabelle 12) oder des Vorliegens einer Mukositis (Tabelle 13) festgestellt werden. Bei dem Alter bei Therapiebeginn ist jedoch ein Trend in Richtung der  $\geq 4$ -Jährigen mit 33,3% zu 7,1% bei den  $< 4$ -Jährigen erkennbar.

**Tabelle 10:** Auswertung Fisher-Test

Schmelzhypoplasie mit versus ohne Radiatio

p(Fisher)1.0000	Radiatio				All N
	Keine RT		RT		
	N	%	N	%	
<b>Schmelzhypoplasie</b>					
<b>nein</b>	18	78.3	3	100.0	21
<b>ja</b>	5	21.7	.	.	5

**Tabelle 11:** Auswertung Fisher-Test

Schmelzhypoplasie bei Alter zu Therapiebeginn

p(Fisher).14783	Alter bei TB				All N
	Alter < 4 Jahre		Alter ≥ 4 Jahre		
	N	%	N	%	
<b>Schmelzhypoplasie</b>					
<b>nein</b>	13	92.9	8	66.7	21
<b>ja</b>	1	7.1	4	33.3	5

**Tabelle 12:** Auswertung Fisher-Test

Schmelzhypoplasie bei LR versus HR

p(Fisher)1.0000	Risiko				All N
	COALL LR		COALL HR		
	N	%	N	%	
<b>Schmelzhypoplasie</b>					
<b>nein</b>	9	75.0	8	80.0	17
<b>ja</b>	3	25.0	2	20.0	5

**Tabelle 13:** Auswertung Fisher-Test

Schmelzhypoplasie bei Mukositis

p(Fisher).62139	Mukositis				All N
	nein		ja		
	N	%	N	%	
<b>Schmelzhypoplasie</b>					
<b>nein</b>	11	73.3	7	87.5	18
<b>ja</b>	4	26.7	1	12.5	5

Zum Schluss wurde der DMFT-Index in Bezug auf die vier Risikofaktoren untersucht. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Einflusses der Bestrahlung (Tabelle 14), des Alters zu Therapiebeginn (Tabelle 15), der Risikoeinteilung bei den CoALL-Patienten (Tabelle 16) oder bei dem Vorliegen einer Mukositis (Tabelle 17) festgestellt werden.



**Tabelle 14:** Auswertung Fisher-Test DMFT mit versus ohne Radiatio

p(Fisher)1.0000	Radiatio				All N
	Keine RT		RT		
	N	%	N	%	
DMFT 0	18	78.3	3	100.0	21
DMFT ≥1	5	21.7	.	.	5

**Tabelle 15:** Auswertung Fisher-Test DMFT bei Alter zu Therapiebeginn

p(Fisher).6348	Alter bei TB				All N
	Alter < 4 Jahre		Alter ≥ 4 Jahre		
	N	%	N	%	
DMFT 0	12	85.71	9	75	21
DMFT ≥1	2	14.29	3	25	5

**Tabelle 16:** Auswertung Fisher-Test DMFT bei LR versus HR

p(Fisher)1.0000	Risiko				All N
	COALL LR		COALL HR		
	N	%	N	%	
DMFT 0	10	83.33	8	80	18
DMFT ≥1	2	16.67	2	20	4

**Tabelle 17:** Auswertung Fisher-Test DMFT bei Mukositis

p(Fisher)1.0000	Mukositis				All N
	nein		ja		
	N	%	N	%	
DMFT 0	12	80	7	87.5	19
DMFT ≥1	3	20	1	12.5	4

### 3.2.4 Vergleich der Ergebnisse mit Daten einer gesunden Kohorte

Um die Ergebnisse des Auftretens einer Anomalie bzw. dentaler Vorkommnisse nach einer onkologischen Therapie im Kindesalter mit dem Auftreten dieser Veränderungen in der durchschnittlichen Bevölkerung zu vergleichen, wurden als Vergleichskohorte anerkannte Daten vorhandener Studien hinzugezogen. Aufgrund des Fehlens von wissenschaftlich fundierten Daten konnte dieses jedoch nur exemplarisch durchgeführt werden. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der verschiedenen dentalen Vorkommnisse in Tabelle 18 aufgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Anomalien und Nennung der Vergleichsdaten findet in den folgenden Absätzen statt.

Das Vorliegen einer Hypodontie wird zwischen 2-10% (Kahl-Nieke, 2017, Khalaf et al., 2014) angegeben, in Deutschland teilweise geringer mit 2,5-4,5% (Schroeder, 1997). Ohne die Gruppen einzuteilen waren 5 von den 26 untersuchten Patienten von einer Agenesie betroffen, also 19,23%. In der Gruppe 1 waren 3 von 24 Patienten betroffen, dieses ergibt noch 12,5%. Nochmals aufgeteilt haben 16,67% bei den <4-Jährigen eine Agenesie vorliegen und 8,3% bei den ≥4-Jährigen. Die Patienten der Gruppe 2 sind bei einer Fallzahl von 2 Patienten zu 100% betroffen.

Daraus lässt sich ablesen, dass in diesem Kollektiv eine Agenesie nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter häufiger auftritt als in der Normalpopulation.

Das Auftreten einer Mikrodontie ist in der Literatur kaum mit konkreten Zahlen belegt. Es wird angeführt, dass meist der obere laterale Schneidezahn betroffen ist (Schroeder, 1997). Im Unterschied dazu stehen die Daten der untersuchten Patienten, bei denen ein Zahn von 11 die Mikrodontie an Zahn 12 aufwies. Die anderen 10 betroffenen Zähne teilten sich auf die 4er, 5er und 7er auf. Britische Studien geben als Vergleichskohorte das Auftreten einer Mikrodontie mit 2,5% an (Brook, 1984, Brook et al., 2014). Diese beschriebenen Inzidenzen sind deutlich niedriger als die Ergebnisse des hier untersuchten Kollektivs. Von den 26 untersuchten Patienten wurden 5, also 20,83%, mit einer Mikrodontie erfasst. In der Gruppe 1 waren dieses 4 von 24 Patienten, also 16,67%. Da sie allerdings alle <4 Jahre alt waren kann man n auf 12 Patienten herabsetzen und erhält so 33,33% für diesen Risikofaktor. In Gruppe 2 war ein Patient (50%) betroffen.

Die Angabe von Schmelzanomalien ist in der Literatur sehr unterschiedlich. Konzentriert man sich auf die Schmelzhyoplasie, variieren die Daten einer Vergleichskohorte von 1,8 % in Hongkong (Wong et al., 2014), über 5,3 % bei der CCSS (Kaste et al., 2009), bis zu 14,6 % bei einer britischen Studie (Brook et al., 1997). In unserem Kollektiv wurden insgesamt 5 von 26 Patienten mit einer Schmelzhyoplasie diagnostiziert, welches 19,23% entsprach. Da die 5 Patienten alle in Gruppe 1 vertreten waren, hat man noch eine Kohorte von n = 24, welches ein Vorkommen einer Schmelzhyoplasie von 20,83% ergab. Aufgeteilt nach Alter waren bei den <4-Jährigen 8,33% und bei den ≥4-Jährigen 33,33% vertreten. Eine Schmelzhyoplasie in Gruppe 2 kam nicht vor.

Laut der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie sind 81% der 12-Jährigen ohne Karieserfahrung, der durchschnittliche DMFT-Index liegt bei 0,5 (Cholmakow-Bodechtel et al., 2016). Im Vergleich dazu hatte die hier untersuchte Gesamtkohorte einen DMFT-Index von 0,6. Außerdem hatten auch hier 80,76% noch keine Karieserfahrung (welches einen DMFT-Index von 0 bedeutet). Dieses wich leicht ab, wenn man die Gruppen 1 und 2 aufteilte. In der Gruppe 1 hatten 79,16% noch keine Karieserfahrung, in der Gruppe 2 100%. In der Gruppe 1 wurde zusätzlich das Alter aufgeteilt, so kam bei den <4-Jährigen ein DMFT-Index von 0,3 heraus, bzw.

waren 83,33 % ohne Karieserfahrung. Mit einem DMFT-Index von 0,9 fiel der Wert bei den  $\geq 4$ -Jährigen deutlich höher aus. 75% hatten hier noch keine Karieserfahrung.

**Tabelle 18:** Prozentuale Anteile der verschiedenen dentalen Vorkommnisse

	<b>Agenesie</b>	<b>Mikrodontie</b>	<b>Schmelzhypoplasie</b>	<b>DMFT</b>	<b>DMFT 0</b>
<b>Vergleichskohorte (%)</b>	2-10	2,5	1,8-14,6	0,5	81
<b>Gesamtkohorte n=26 (%)</b>	19,23	20,83	19,23	0,6	80,76
<b>Gruppe 1 n=24 (%)</b>	12,5	16,67	20,83	0,6	79,16
<b>Gruppe 1, &lt;4 Jahre n=12 (%)</b>	16,67	33,33	8,33	0,3	83,33
<b>Gruppe 2, &gt;4 Jahre n=12 (%)</b>	8,33	0	33,33	0,9	75
<b>Gruppe 2 n=2 (%)</b>	100	50	0	0	100

### 3.3 Fragebogen

Der Fragebogen wurde während der zahnärztlichen Untersuchung ausgefüllt und konnte somit eine Rücklaufquote von 100% der untersuchten 26 Patienten erreichen.

#### 3.3.1 Gruppe 1

##### 3.3.1.1 Patientenabschnitt

##### **Regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchung**

Ein Patient von 24 gab an nicht regelmäßig, also mindestens einmal pro Jahr, die zahnärztliche Kontrolluntersuchung wahrgenommen zu haben, während 23 Patienten (95,83%) dies regelmäßig taten.

##### **Besuchte Schulform**

Die aktuell besuchten Schulformen der Patienten sind in Tabelle 19 aufgelistet.

**Tabelle 19:** Gruppe 1: Besuchte Schulform

Schulform	Anzahl der Patienten (n=24)
Gymnasium	8
Stadtteilschule	5
Realschule/MSA	2
Gemeinschaftsschule	5
Oberschule	2
Berufsschule	0
missing data	2

### 3.3.1.2 Elternabschnitt

#### Kinderärztliche Untersuchungen

100% der Eltern gaben an, dass Ihr Kind an allen kinderärztlichen Untersuchungen teilgenommen habe.

#### Aufklärung vor der onkologischen Therapie

9 von 24 Eltern gaben an, vor der Chemotherapie unter anderem auch über die Möglichkeit von dento-oralen Spätfolgen aufgeklärt worden zu sein. 7 gaben an, sie wurden nicht aufgeklärt, 8 wüssten es nicht mehr.

#### Nationalität der Eltern

Die Angehörigkeit zu den unterschiedlichen Nationalitäten der Eltern ist in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20:** Gruppe 1: Nationalität der Eltern

Nationalität	Anzahl der Patienten n=24
Deutsch	19
Europäisch (EU)	1
Deutsch + andere	2
Libanesisch	1
Türkisch	1

## Sorgerecht

21 der 24 befragten Elternpaare gaben an, das gemeinsame Sorgerecht des Kindes zu besitzen. 2 hatten demnach das geteilte und ein Elternteil hatte das alleinige Sorgerecht.

## Sozialhilfe

Es gaben 3 von 24 Eltern an, Sozialhilfe vom Staat zu bekommen, die anderen 21 seien nicht sozialhilfeberechtigt gewesen.

## Ausbildung der Eltern

Den jeweils höchsten erlangten Bildungsabschluss der Eltern zeigt die Tabelle 21.

*Tabelle 21: Gruppe 1: Bildungsabschluss der Eltern*

Bildungsabschluss	Mutter n=24	Vater n=24
Studium	5	7
Ausbildung	10	13
Schule	6	2
Keinen Abschluss	2	1
missing data	0	1
not available (na)	1	0

## Beruf der Eltern

Die Tabelle 22 zeigt die zu der Zeit ausgeübten Berufe der Eltern. In Tabelle 23 ist die Vollzeitbeschäftigung, in Tabelle 24 die Teilzeitbeschäftigung der Eltern dargestellt.

**Tabelle 22:** Gruppe 1: Berufe der Eltern

Beruf	Mutter n=24	Vater n=24
arbeitet nicht	5	1
Akademiker	5	7
Facharbeiter ohne Ausbildung	9	13
missing data	4	2
na	0	1
	1	0

**Tabelle 23:** Gruppe 1: Vollzeitbeschäftigung der Eltern

Vollzeitbeschäftigung	Mutter n=24	Vater n=24
ja	6	21
nein	13	2
missing data	0	1
na	5	0

**Tabelle 24:** Gruppe 1: Teilzeitbeschäftigung der Eltern

Teilzeitbeschäftigung	Mutter n=24	Vater n=24
≥ 20 Stunden	8	1
< 20 Stunden	4	0
missing data	0	1
na	12	22

### 3.3.2 Gruppe 2

#### 3.3.2.1 Patientenabschnitt

##### Regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchung

Die Patienten gaben zu 100% an regelmäßig, sprich mindestens einmal pro Jahr, eine zahnärztliche Kontrolle durchführen zu lassen.

##### Besuchte Schulform

Einer der Patienten besuchte eine Berufsschule, der andere eine Realschule bzw. machte den MSA.

#### 3.3.2.2 Elternabschnitt

##### Kinderärztliche Untersuchungen

Die Eltern aller Patienten gaben an, dass Ihr Kind an allen kinderärztlichen Untersuchungen teilgenommen habe.

### **Aufklärung vor der onkologischen Therapie**

50% der Eltern gaben an, sie seien vor der Chemotherapie und Bestrahlung ihres Kindes über die Möglichkeit von dento-oralen Spätfolgen aufgeklärt worden, die anderen 50% nicht.

### **Nationalität der Eltern**

Die Eltern aller Patienten gaben an, die deutsche Staatsbürgerschaft zu besitzen.

### **Sorgerecht**

Beide Elternpaare der untersuchten Patienten hatten das gemeinsame Sorgerecht des Kindes.

### **Sozialhilfe**

Keine der beiden Elternpaare waren sozialhilfeberechtigt.

### **Ausbildung der Eltern**

Sowohl die Mutter als auch der Vater beider Patienten gaben an, eine Ausbildung als höchsten Bildungsabschluss zu besitzen.

### **Beruf der Eltern**

Die vier befragten Elternteile waren alle Fachkräfte und übten ihren Beruf als Vollzeitbeschäftigung aus.

## **3.4 Korrelation zwischen zahnärztlicher Untersuchung und dem Fragebogen**

Aufgrund der geringen Fallzahl von 26 Patienten war hier ein sinnvoller Vergleich nicht möglich. Die in anderen Studien (Kaste et al., 2009) auftretende Korrelation zwischen dentalen Vorkommnissen und den sozioökonomischen Faktoren konnte nicht herausgearbeitet werden. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied weder beim Auftreten einer Agenesie oder und einer Mikroodontie noch bei einer Schmelzhypoplasie und den unterschiedlichen Antworten der Fragen. Auch der

DMFT-Index ergab keine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf den Fragebogen.



## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass bestimmte dentale Vorkommnisse wie Agenesie, Mikrodontie und Schmelzhypoplasien häufiger bei Patienten nach onkologischer Therapie im Kindesalter vorkommen als in der durchschnittlichen Bevölkerung. Ferner konnten signifikante Unterschiede für einzelne Risikofaktoren, wie eine Radiatio und das Alter bei Therapiebeginn herausgearbeitet werden.

Die vorhandenen Zahlen sollten jedoch immer mit der Größe der Gesamtkohorte betrachtet werden. Gerade im Fall der Patienten, die eine Radiatio erhielten, liegt diese lediglich bei 2 beziehungsweise 3 Patienten. Somit ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt, können jedoch als richtungweisend betrachtet werden.

Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse zusammengefasst und interpretiert sowie mit der bisher vorhandenen Literatur verglichen und in Bezug gesetzt.

### **4.1 Korrelation zwischen der Therapie und den Spätfolgen**

Die zur Therapie angewandten Chemotherapeutika, vor allem Alkaloide wie Vincristin, konnten in Tierversuchen dosisabhängig der fehlerhaften Zahnentwicklung zugeordnet werden. Dieses beruht auf der Schädigung der mikrotubulären Funktion der Odontoblasten. Es sind hauptsächlich die sich proliferierenden Zellen betroffen (Lyaruu et al., 1995, Ehrlich et al., 1974, Satoh et al., 2001). Ebenso wurde die strahlungsdosisabhängige Beeinträchtigung der Dentinsekretion beziehungsweise der gesamten Odontogenese bei Radiatio festgestellt (Saad et al., 1991, El-Faramawy et al., 2013). Auf den Menschen übertragen lässt sich daraus schließen, dass die Zähne, die sich noch in der Entwicklung befinden, mehr betroffen sein müssten als diejenigen, die fertig entwickelt sind. In welchem Alter die Entwicklung stattfindet ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Diese Annahme deckt sich mit diversen Studien an Patienten, die das Alter bei Therapiebeginn als einen entscheidenden Risikofaktor aufführen (Alpaslan et al., 1999). Statistisch signifikant belegten bereits Pajari und Lanning, dass Patienten die bei Therapiebeginn jünger waren deutlich mehr Fehler bei der Schmelzentwicklung aufweisen (Pajari und Lanning, 1995). Ebenso stellte

Kaste et al. in einer der größten Studien fest, dass ein größeres Risiko für dentale Vorkommnisse besteht, wenn die Patienten bei Therapiebeginn unter 5 Jahren waren (Kaste et al., 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte belegt werden, dass eine Agenesie zusammen mit einer Mikroodontie signifikant häufiger bei den Patienten, die bei Therapiebeginn unter 4 Jahre alt waren, auftritt. Somit konnte auch diese Arbeit bestätigen, dass ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn einen Risikofaktor darstellt.

Das Auftreten einer Agenesie oder Mikroodontie bei Langzeitüberlebenden nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter wird in verschiedenen Studien beschrieben (Hutton et al., 2010). Proc et al. belegte, dass das Auftreten statistisch signifikant bei den Langzeitüberlebenden im Gegensatz zu der Kontrollgruppe liegt (Proc et al., 2016). Zusätzlich kamen die Studien zu dem Schluss, dass häufiger die Prämolaren und zweiten Molaren betroffen sind (Pedersen et al., 2012, Holttä et al., 2005, Nishimura et al., 2013). Diese Beobachtungen spiegeln sich auch in der vorliegenden Arbeit wider, in der insgesamt 19,23% von einer Agenesie betroffen sind. Dieses liegt deutlich, auch über den höchsten Angaben, einer durchschnittlich auftretenden Agenesie von 2-10% (Kahl-Nieke, 2017). Auch wenn man die Gruppen aufteilt, liegt beim alleinigen Erhalt einer Chemotherapie noch bei 12,5% der Patienten eine Agenesie vor. Bei Chemotherapie plus Radiatio liegt sie bei unserem Kollektiv von zwei Patienten bei 100%. Des Weiteren sollte auch hier beachtet werden, dass es sich bei 5 von 8 Zähnen um die zweiten Prämolaren handelt. Ähnliches wurde bei dem Auftreten einer Mikroodontie beobachtet. Werden in der Literatur Vergleichswerte von 2,5% beschrieben (Brook et al., 2014), wurde hier bei 20,83% der untersuchten Patienten eine Mikroodontie festgestellt. Bei alleiniger Chemotherapie waren es 16,67%, waren die Patienten bei Therapiebeginn unter 4 Jahre alt, sogar 33,33%. Mit zusätzlich erfolgter Radiatio war einer von 2 Patienten betroffen. Interessanterweise sind auch hier vor allem die Prämolaren und zweiten Molaren betroffen, lediglich ein seitlicher oberer Schneidezahn. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur der seitliche obere Schneidezahn als am häufigsten betroffen angegeben (Kahl-Nieke, 2017). Diese Daten stimmen mit der Annahme der oben genannten Tierversuche überein, dass die sich entwickelnden Zähne eher von den Therapeutika beeinträchtigt werden, da die hier betroffenen Zähne im Alter von 1-3 Jahren die ersten Anzeichen der Kalzifikation aufweisen (siehe Tabelle 1) und sich

somit in der Entwicklung befinden. Darüber hinaus konnte ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer Agenesie plus Mikrodontie signifikant herausgearbeitet werden. Bei Patienten die zusätzlich zu der Chemotherapie eine Radiatio im Kopf-Hals-Bereich bekommen haben, treten diese Spätfolgen häufiger auf. Dieses bestätigt sich auch in einer Studie von Kaste et al. (Kaste et al., 1997).

Einige Autoren beschreiben das vermehrte Auftreten von Schmelzhypoplasien oder Opazitäten nach erfolgter Chemotherapie im Kindesalter (Pajari et al., 1988, Maguire et al., 1987) Wir konnten das Auftreten von Schmelzhypoplasien bei 19,23% der Patienten feststellen, diese erhielten allerdings alle ausschließlich eine Chemotherapie, welches dann 20,83% ergibt. Im Gegensatz zu den weit auseinander liegenden Referenzwerten von 1,8% (Wong et al., 2014) über 5,3% (Kaste et al., 2009) bis hin zu 14,5% (Brook et al., 1997), liegen die vorliegenden Ergebnisse dennoch darüber. Es konnte nicht festgestellt werden, dass ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn hierfür ausschlaggebend war. Der Trend zeigte sogar in Richtung der über 4-Jährigen mit einem Vorliegen von 33,3% zu 7,1% bei den unter 4-Jährigen. Ein möglicher anzunehmender Grund hierfür ist, dass es zu Veränderungen im Schmelz erst kommen kann, wenn der Zahnkeim an sich schon entwickelt ist. Insgesamt scheint es allerdings schwierig die unterschiedlich auftretenden Schmelzanomalien wie Opazitäten, white spots, bräunliche Verfärbungen oder Defekten klar zu klassifizieren und anschließend eindeutig der erfolgten Therapie zuzuordnen. Da auch andere Ursachen wie Fluorose, Traumata, beginnende Demineralisierung oder die immer häufiger Auftretende Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (MIH) in Betracht kommen (Cholmakow-Bodechtel et al., 2016, Neville et al., 2019).

Des Weiteren wird das Auftreten von Karies beziehungsweise des DMFT-Indexes nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Studien kommen auf ein signifikant höheres Auftreten von Karies bzw. des DMFT-Indexes im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe (Avsar et al., 2007, Pajari et al., 1995), andere finden keinen Unterschied (Maguire et al., 1987). Verglichen mit der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie war die Karieserfahrung bei den untersuchten Patienten ähnlich gering. Der DMFT-Index lag mit 0,6 lediglich 0,1 Punkte höher als bei der Mundgesundheitsstudie

(Cholmakow-Bodechtel et al., 2016). Es konnte kein signifikanter Unterschied bei den aufgeführten Risikofaktoren wie Alter bei Therapiebeginn oder eine zusätzliche Radiatio belegt werden.

Avsar et al. beschreibt eine signifikant verringerte Speichelflussrate bei Langzeitüberlebenden im Gegensatz zu der Kontrollgruppe (Avsar et al., 2007). Bei der vorliegenden Arbeit wurde kein Speicheltest durchgeführt, sondern der Speichelfluss subjektiv bei der zahnärztlichen Untersuchung betrachtet, sowie Patienten befragt, ob sie Probleme mit einem zu trockenen Mund besäßen. Bei keinem der Patienten konnte eine subjektiv vorliegende Xerostomie festgestellt werden. Dieses führt auch dazu, dass die kariespräventive Funktion des Speichels bei den Patienten aufrechterhalten ist. Zu beachten ist jedoch, dass Avsar et al. nicht zwischen den einzelnen Erkrankungen und somit deren Therapien differenziert. So wird eine verminderte Speichelfließrate vor allem bei Patienten mit Stammzelltransplantationen im Gegensatz zu den Patienten mit alleiniger Chemotherapie angegeben (Näsman et al., 1994). Ebenso wird eine Xerostomie für Patienten mit Bestrahlung des Mittelgesichtes, und dementsprechend der Speicheldrüsen, bei entsprechenden Tumoren der Kopf-Halsregion angegeben (Chambers et al., 2007, Bölling et al., 2015). Diese Patienten wurden in der vorliegenden Studie nicht mit einbezogen.

Weitere Risikofaktoren wie die unterschiedliche Intensität bei der Low Risk und High Risk Gruppe der Chemotherapie bei Patienten mit ALL, oder eine zu Therapie vorherrschende schwere Mukositis konnten nicht signifikant belegt werden.

## **4.2 Einfluss sozioökonomischer Faktoren**

Ziel des Fragebogens war es, die sozioökonomischen Faktoren mit den dentalen Vorkommnissen in Bezug zu setzen. So beschreibt Kaste et al., dass ein erhöhtes Risiko besteht mindestens eine dentale Vorkommnis zu haben, wenn der Bildungsabschluss und das Einkommen geringer sind (Kaste et al., 2009). Auch die fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie kommt zu dem Schluss, dass sozial schwächer gestellte Menschen ein erhöhtes Risiko für Karies (DMFT-Index) haben (Cholmakow-Bodechtel et al., 2016). Hinweise für diesen Zusammenhang konnten

sich in dem untersuchten Kollektiv nicht ableiten lassen, welches jedoch auch durch die geringe Fallzahl bedingt sein kann.

Als richtungweisend wird die Frage über die Aufklärung von dento-oralen Spätfolgen vor der jeweiligen Therapie empfunden. Hier gaben insgesamt 10 von 26 Eltern an, vor der onkologischen Therapie unter anderem auch über die Möglichkeit der dento-oralen Spätschäden aufgeklärt worden zu sein. 8 gaben an, sie wurden nicht aufgeklärt, 8 wüssten es nicht mehr. Das Bewusstsein über die Möglichkeit der dento-oralen Spätfolgen ist dementsprechend als noch nicht ausreichend hoch einzustufen und sollte gefördert werden. So könnte zusätzlich die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Aufklärung über dento-orale Spätfolgen erneut mit in die Nachsorgeuntersuchungen einfließen zu lassen. Diese Forderungen deckt sich auch mit weiteren Studien (Kaste et al., 2009, Minicucci et al., 2003, Gawade et al., 2014).

### **4.3 Ausblick und Schlussfolgerung**

Im Verhältnis zu den in der Einleitung genannten bereits gut bekannten und schwerwiegenden Spätfolgen wie Zweitneoplasien oder Herzerkrankungen, sind Spätschäden an den Zähnen sicherlich als weniger gravierend zu betrachten. Dennoch sollten sowohl die möglichen, daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen des Gebisses (Rakhshan, 2015) als auch die wichtiger werdenden ästhetischen Anforderungen eines jeden Patienten Berücksichtigung finden (Göttfert und Tzinis, 2017). Gerade auch der finanzielle Aspekt bei nötig werdenden Korrekturen (Kieferorthopädie, Zahnersatz, Implantate, ästhetische Maßnahmen wie Füllungen oder Veneers) sollte nicht vernachlässigt werden, da diese häufig gar nicht oder nur zum Teil von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.

Aufgrund der vorhandenen Literatur und dieser Studie sollte über die Möglichkeit von dento-oralen Spätschäden nach onkologischer Therapie im Kindesalter vor Therapiebeginn aufgeklärt werden und bei den jährlichen zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen möglichst frühzeitig auf diese geachtet werden. Dementsprechend sollten auch Zahnärzte auf dieses Thema aufmerksam gemacht und sensibilisiert werden, da bislang in dieser Berufsgruppe noch kein

ausreichendes Bewusstsein vorhanden ist (Neill et al., 2015). Wünschenswert sind größer angelegte klinische Studien, die schon bei Diagnose im Kindesalter auch zahnärztliche Daten mit aufnehmen und in den Follow-Ups mit kontrolliert werden. Dadurch wird eine größere Patientenkohorte gewonnen und die gesamte (Zahn-) Entwicklung eingeschlossen. Somit können auch mögliche andere Ursachen herausdifferenziert und eine noch spezifischere Aussage bezüglich der Spätfolgen getroffen werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Langzeit-Überlebensraten nach einer onkologischen Therapie im Kindesalter konnten in den letzten Jahren deutlich gesteigert werden. Aus diesem Grund ist die Erforschung von Spätfolgen zunehmend in den Vordergrund gerückt. Aus einigen internationalen Studien ist mittlerweile bekannt, dass auch dento-orale Spätschäden, wie Hypodontie, Mikrodontie oder Schmelzanomalien als Folge einer Krebstherapie entstehen können. Hierbei wird ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn als Risikofaktor angegeben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche entstandene dento-orale Spätschäden nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter aufzudecken, sie mit der Häufigkeit in der allgemeinen Bevölkerung zu vergleichen und das Alter bei Therapiebeginn als Risikofaktor zu überprüfen. Zudem sollte untersucht werden, ob eine alleinige Chemotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Strahlentherapie zu einer unterschiedlichen Häufigkeit von dento-orale Spätschäden führt.

Für die Realisierung der Studie konnten insgesamt 26 Patienten in der Zahnklinik des UKE zahnärztlich untersucht und von Ihnen ein Fragebogen über ihr sozioökonomisches Umfeld ausgefüllt werden. Vorab wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: In der ersten Gruppe waren Patienten mit einer ALL oder AML, die nach dem jeweiligen Studientherapieprotokoll eine Chemotherapie bekommen haben, in der zweiten waren Patienten mit einem Hirntumor oder ALL, die nach dem jeweiligen Studientherapieprotokoll eine Chemotherapie und zusätzlich Radiatio im Kopf-Hals-Bereich bekommen haben. Untersucht wurden sie auf eine möglich vorliegende Agenesie, Mikrodontie, Schmelzanomalien, Karies und Xerostomie.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass prozentual gesehen eine Agenesie, eine Mikrodontie oder eine Schmelzhypoplasie bei Patienten nach erfolgter onkologischer Therapie im Kindesalter häufiger auftreten als bei der durchschnittlichen Bevölkerung. Statistisch signifikant konnte belegt werden, dass das Alter bei Therapiebeginn ( $\leq 4$  Jahre) im Hinblick auf das Vorhandensein einer Agenesie plus Mikrodontie ein Risikofaktor darstellt. Ebenso liegt die statistische Signifikanz beim Auftreten einer Agenesie plus Mikrodontie bei den Patienten, die zusätzlich zu der Chemotherapie noch eine Radiatio erhielten. Diese Ergebnisse weisen eine interessante Richtung auf und sollten durch größer angelegte Studien weiter spezifiziert werden, sodass die Spätfolgen zumindest frühzeitig erkannt und behandelt werden können.

## 6 Summary

The long-term survival rates for children with cancer have been significantly increased in recent years. For this reason, research into late effects has now come to the fore. Some international studies have shown that dento-oral late damage, such as hypodontia, microdontia or enamel anomalies, might be associated with cancer treatment in childhood. In this context, a younger age at the beginning of therapy is indicated as a risk factor. The aim of the present study was to detect possible dento-oral sequelae after oncological therapy in childhood, to compare it with the frequency in the general population and to examine the age at the start of therapy as a risk factor. In addition, it was to be investigated whether chemotherapy alone compared to chemotherapy with radiotherapy leads to a different incidence of dento-oral late damage.

For the realisation of the study, a total of 26 patients could be examined by dentists in the dental clinic of the UKE and a questionnaire about their socio-economic environment could be filled out by them. The patients were divided into two groups beforehand: in the first group were patients with ALL or AML who received chemotherapy according to the respective study therapy protocol, in the second group were patients with a brain tumour or ALL who received chemotherapy and additional radiotherapy in the head and neck area according to the respective study therapy protocol. They were examined for possible existing agenesis, microdontia, enamel anomalies, caries and xerostomia.

Overall, it could be shown that, in percentage terms, agenesis, microdontia or enamel hypoplasia occur more frequently in children after oncological therapy in childhood compared to the healthy population. Statistically significant evidence was found that age at the start of therapy ( $\leq 4$  years) is a risk factor regarding the presence of agenesis plus microdontia. Similarly, the statistical significance of the occurrence of agenesis plus microdontia was also found in patients who received radiotherapy in addition to chemotherapy. These results point in an interesting direction and should be further specified by larger studies so that the late effects can be at least detected and treated early on.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

6-MP	: 6-Mercaptopurin
6-TG	: 6-Thioguanin
ADR	: Adriamycin
ALL	: akute lymphoblastische Leukämie
AML	: akute myeloische Leukämie
ARA-C	: Cytarabin
ASP	: Asparaginase
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
Carbo	: Carboplatin
CoALL	: cooperative Leukämiestudie
CPM	: Cyclophosphamid
DEXA	: Dexamethason
DMFT	: Decayed-Missing-Filled Teeth
DNR	: Daunorubicin
DSGVO	: Datenschutz-Grundverordnung
FAB	: French-American-British
FDI	: Fédération Dentaire Internationale
Gy	: Gray
ha	: mittelhochdosiertes Cytarabin
HA	: hochdosiertes Cytarabin

HIDAC	: High Dose ARA-C
HIT	: Hirntumor
HR	: High Risk
HSV	: Herpes simplex Virus
I	: Idarubicin
i.th.	: intrathekal
KMP	: Knochenmarkpunktion
L-DNR	: liposomales Daunorubicin
LR	: Low Risk
M	: Mitoxantron
MIH	: Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation
MRD	: Minimal Residual Disease
MTX	: Methotrexat
na	: not available
OP	: Operation
OPG	: Orthopantomogramm
PEG-ASP	: PEG-Asparaginase
PHO	: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
PNET	: primitiver neuroektodermaler Tumor
PRED	: Methylprednisolon
SR	: Standard Risk

UKE : Universitätsklinikum Eppendorf  
VCR : Vincristin  
VP16 : Etoposid  
WHO : World health Organization  
ZNS : Zentralnervensystem

## 8 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Therapieübersicht des Studienprotokolls CoALL 08-09 (Horstmann und Escherich, 2010) .....	14
<b>Abbildung 2:</b> CoALL 08-09 Therapieübersicht des Studienprotokolls Low-Risk (verkleinert aus Horstmann und Escherich, 2010).....	15
<b>Abbildung 3:</b> CoALL 08-09 Therapieübersicht des Studienprotokolls High Risk (verkleinert aus Horstmann und Escherich, 2010).....	16
<b>Abbildung 4:</b> Therapieübersicht aus dem Interfant-06 Therapieprotokoll (verkleinert aus Pieters und Schrappe, 2009).....	17
<b>Abbildung 5:</b> Therapieschema des Studienprotokolls AML-BFM 2004 vor Amendments (Reinhardt und Creutzig, 2004, Legende hinzugefügt aus Klusmann und Creutzig, 2005) .....	18
<b>Abbildung 6:</b> Übersicht E-HIT 2000-BIS4 aus dem Studienprotokoll HIT 2000 (verkleinert aus Rutkowski et al., 2008) .....	19
<b>Abbildung 7:</b> Übersicht MET-HIT 2000-BIS4 aus dem Studienprotokoll HIT 2000 (verkleinert aus Rutkowski et al., 2008) .....	20
<b>Abbildung 8:</b> Flussdiagramm Patientenkollektiv.....	27
<b>Abbildung 9:</b> Flussdiagramm Gruppe 1 Agenesie (keine = keine Risikoeinteilung) .....	30
<b>Abbildung 10:</b> Patienten-OPG, gelbes Oval zeigt die Nichtanlage von Zahn 15, die roten Pfeile zeigen auf die mikrodontischen Zahnanlagen von Zahn 34 und 44.....	30
<b>Abbildung 11:</b> Flussdiagramm Gruppe 1 Mikrodontie (keine = keine Risikoeinteilung) .....	31
<b>Abbildung 12:</b> Patienten-OPG, rote Pfeile zeigen auf die mikrodontischen Zahnanlagen der Zähne 17, 25, 27, 47 .....	32

<b>Abbildung 13:</b> Klinische Ansicht der Mikrodontie an Zahn 35 (rote Pfeile), <b>(A)</b> Ansicht von vestibulär <b>(B)</b> Ansicht von okklusal, gleicher Patient wie auf Abbildung 10.....	32
<b>Abbildung 14:</b> Flussdiagramm Gruppe 1 Schmelzanomalien, nur die positiven Pfade wurden verfolgt, ein Patient konnte mehrere Anomalien aufweisen (keine = keine Risikoeinteilung, Hypoplasie = Schmelzhypoplasie, Defekt = Schmelzdefekt, andere = streifiger/opaker Schmelz) .....	33
<b>Abbildung 15:</b> Patienten-OPG, grüner Kasten umrandet Schmelzhypoplasie an den Zähnen 13-23 und 33-43 .....	34
<b>Abbildung 16:</b> Schmelzhypoplasie an den Zähnen 13-23 und 33-43, grüne Pfeile zeigen auf besonders ausgeprägte Stellen (gleicher Patient wie auf Abbildung 15). .....	34
<b>Abbildung 17:</b> Flussdiagramm Gruppe 1 Karies/Füllungen, ein Patient konnte mehr als ein Vorkommen haben, nicht dargestellt wurden Patienten ohne Karies/Füllungen (C = Karies an 1-2 Zähnen, IC 1-2 = Initiale Karies an 1-2 Zähnen, IC >2 = Initiale Karies an mehr als 2 Zähnen, F 1-2 = Füllungen an 1-2 Zähnen, F >2 = Füllungen an mehr als 2 Zähnen) .....	35
<b>Abbildung 18:</b> Patienten-OPG, die gelben Ovale zeigen die Nichtanlagen der Zähne 33, 43, die roten Pfeile zeigen auf die mikrodontischen Zahnanlagen von den Zähnen 14, 24, 34, 44 .....	36
<b>Abbildung 19:</b> Flussdiagramm Gruppe 2 Zusammenfassung dentaler Vorkommnisse, ein Patient konnte mehrere Vorkommnisse aufweisen.....	37

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Chronologie der bleibenden Zähne (Nelson et al., 2010) .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie mit versus ohne Radiatio .....	38
<b>Tabelle 3:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie/Mikrodontie mit versus ohne Radiatio .....	38
<b>Tabelle 4:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie bei Alter zu Therapiebeginn .....	38
<b>Tabelle 5:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie/Mikrodontie bei Alter zu Therapiebeginn .....	38
<b>Tabelle 6:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie bei LR versus HR .....	39
<b>Tabelle 7:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie/Mikrodontie bei LR versus HR .....	39
<b>Tabelle 8:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie bei Mukositis .....	39
<b>Tabelle 9:</b> Auswertung Fisher-Test Agenesie/Mikrodontie bei Mukositis .....	39
<b>Tabelle 10:</b> Auswertung Fisher-Test Schmelzhypoplasie mit versus ohne Radiatio .....	40
<b>Tabelle 11:</b> Auswertung Fisher-Test Schmelzhypoplasie bei Alter zu Therapiebeginn .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Auswertung Fisher-Test Schmelzhypoplasie bei LR versus HR .....	40
<b>Tabelle 13:</b> Auswertung Fisher-Test Schmelzhypoplasie bei Mukositis .....	40
<b>Tabelle 14:</b> Auswertung Fisher-Test DMFT mit versus ohne Radiatio .....	41
<b>Tabelle 15:</b> Auswertung Fisher-Test DMFT bei Alter zu Therapiebeginn .....	41
<b>Tabelle 16:</b> Auswertung Fisher-Test DMFT bei LR versus HR .....	41
<b>Tabelle 17:</b> Auswertung Fisher-Test DMFT bei Mukositis .....	41
<b>Tabelle 18:</b> Prozentuale Anteile der verschiedenen dentalen Vorkommnisse .....	43

<b>Tabelle 19:</b> Gruppe 1: Besuchte Schulform .....	44
<b>Tabelle 20:</b> Gruppe 1: Nationalität der Eltern .....	44
<b>Tabelle 21:</b> Gruppe 1: Bildungsabschluss der Eltern .....	45
<b>Tabelle 22:</b> Gruppe 1: Berufe der Eltern .....	46
<b>Tabelle 23:</b> Gruppe 1: Vollzeitbeschäftigung der Eltern .....	46
<b>Tabelle 24:</b> Gruppe 1: Teilzeitbeschäftigung der Eltern.....	46

## 10 Literaturverzeichnis

- ALPASLAN, G., ALPASLAN, C., GÖGEN, H., AYNUR, O., ÇETINER, S., KARADENIZ, C. (1999) Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy A preliminary report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 87(3): 317-321.
- AVSAR, A., ELLI, M., DARKA, O., PINARLI, G. (2007) Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104(6): 781-789.
- BERKOVITZ, B. K. B., HOLLAND, G. R., MOXHAM, B. J., MAKDISSI, J. (2018) *Oral anatomy, histology and embryology, Fifth edition*, Elsevier, Edinburgh, London, New York.
- BÖLLING, T., WEEGE, J., EICH, H. T., TIMMERMANN, B., MEYER, F.-M., RÜBE, C., KORTMANN, R.-D., FISCHEDICK, K., RÖDEL, C., KOCH, R., WILLICH, N. (2015) Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence". *Head & Neck*, 37(8): 1137-1141.
- BROOK, A. (1984) A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Archives of oral biology*, 29(5): 373-378.
- BROOK, A., FEARNE, J., SMITH, J. Environmental causes of enamel defects. Ciba Foundation Symposium, 1997. Wiley Online Library, 212-225.
- BROOK, A., JERNVALL, J., SMITH, R., HUGHES, T., TOWNSEND, G. (2014) The dentition: the outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape. *Australian Dental Journal*, 59(s1): 131-142.
- CHAMBERS, M. S., ROSENTHAL, D. I., WEBER, R. S. (2007) Radiation-induced xerostomia. *Head & Neck*, 29(1): 58-63.
- CHOLMAKOW-BODECHTEL, C., FÜßL-GRÜNIG, E., GEYER, S., HERTRAMPF, K., HOFFMANN, T., HOLTFRETER, B., JORDAN, A. R., KOCHER, T., MICHEELIS, W., NITSCHKE, I., NOFFZ, S., SCHARF, L., SCHIFFNER, U., SCHÜTZHOLD, S., STARK, H., ZIMMER, S. (2016) *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Bd. 35*, Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV, Köln.
- CREUTZIG, U., DWORZAK, M., REINHARDT, D. (2019) S1 Leitlinie 025-031 - Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindes- und Jugendalter Stand 03/2019. AWMF online.
- CREUTZIG, U., ZIMMERMANN, M., BOURQUIN, J. P., DWORZAK, M. N., KREMENS, B., LEHRNBECHER, T., VON NEUHOFF, C., SANDER, A., VON STACKELBERG, A., SCHMID, I., STARÝ, J., STEINBACH, D., VORMOOR,



- J., REINHARDT, D. (2012) Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*, 26(4): 654-661.
- DOBKE, J. (2010) *CoALL-08-09*: kinderkrebsinfo.de. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/coall\\_08\\_09/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/coall_08_09/index_ger.html): [Stand: 02.04.2020, 12:18].
- EHRlich, H. P., ROSS, R., BORNSTEIN, P. (1974) Effects of antimicrotubular agents on the secretion of collagen: a biochemical and morphological study. *The Journal of cell biology*, 62(2): 390-405.
- EL-FARAMAWY, N., AMEEN, R., EL-HADDAD, K., EL-ZAINY, M. (2013) Effects of gamma radiation on hard dental tissues of albino rats: investigation by light microscopy. *Radiation and environmental biophysics*, 52(3): 375-387.
- ESCHERICH, G., SCHRAPPE, M., CREUTZIG, U. (2016) S1 -Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter Stand 04/16. AWMF online.
- FLEISCHHACK, G., RUTKOWSKI, S., PFISTER, S., PIETSCH, T., TIPPELT, S., WARMUTH-METZ, M., BISON, B., VAN VELTHOVEN-WURSTER, V., MESSING-JÜNGER, M., KORTMANN, R.-D., TIMMERMANN, B., SLAVC, I., WITT, O., GNEKOW, A. K., HERNÁIZ DRIEVER, P., KRAMM, C., BENESCH, M., FRÜHWALD, M. C., HASSELBLATT, M., MÜLLER, H. L., SÖRENSEN, N., KORDES, U. R., CALAMINUS, G. (2018) ZNS-Tumoren. In: NIEMEYER, C. & EGGERT, A. (eds.) [In] *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 359-418.
- GAWADE, P. L., HUDSON, M. M., KASTE, S. C., NEGLIA, J. P., CONSTINE, L. S., ROBISON, L. L., NESS, K. K. (2014) A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 61(3): 407-416.
- GÖTTFERT, F., TZINIS, N. (2017) Ästhetik und Funktion unter Kontrolle. *Der Freie Zahnarzt*, 61(3): 86-94.
- HEINEMANN, P. (2010) *Krebs bei Kindern - Gesund auf Bewährung*, *Süddeutsche Zeitung*. [Online im Internet] <https://www.sueddeutsche.de/leben/krebs-bei-kindern-gesund-auf-bewaehrung-1.927945>: [Stand: 09.06.2020, 15:16].
- HEINRICH-WELTZIEN, R. (2009) *Diagnostik und Therapie von Strukturstörungen der Zahnhartsubstanz im Kindes- und Jugendalter – Teil 1*, ZMK. [Online im Internet] [https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/kinderzahnheilkunde/story/diagnostik-und-therapie-von-strukturstoerungen-der-zahnhartsubstanz-im-kindes--und-jugendalter--teil-1\\_\\_115.html](https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/kinderzahnheilkunde/story/diagnostik-und-therapie-von-strukturstoerungen-der-zahnhartsubstanz-im-kindes--und-jugendalter--teil-1__115.html): [Stand: 29.05.2020, 09:48].
- HOLTTA, P., ALALUUSUA, S., SAARINEN-PIHKALA, U. M., PELTOLA, J., HOVI, L. (2005) Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer*, 103(1): 181-190.

- HORSTMANN, M., ESCHERICH, G. (2010) COALL 08-09 Therapieprotokoll vom 20.04.2010.
- HUDSON, M. M., NESS, K. K., GURNEY, J. G., MULROONEY, D. A., CHEMAITILLY, W., KRULL, K. R., GREEN, D. M., ARMSTRONG, G. T., NOTTAGE, K. A., JONES, K. E., SKLAR, C. A., SRIVASTAVA, D. K., ROBISON, L. L. (2013) Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA*, 309(22): 2371-2381.
- HUTTON, A., BRADWELL, M., ENGLISH, M., CHAPPLE, I. (2010) The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. *International journal of paediatric dentistry*, 20(1): 15-23.
- KAHL-NIEKE, B. (2017) *Einführung in die Kieferorthopädie Diagnostik, Behandlungsplanung, Therapie, 3. überarbeitete Auflage*, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln.
- KASSENZAHNÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (2019) *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen (BEMA)*. [Online im Internet] <https://www.kzbv.de/gebuehrenverzeichnisse.334.de.html>: [Stand: 09.04.2020, 10:49].
- KASTE, S., HOPKINS, K., JONES, D., CROM, D., GREENWALD, C., SANTANA, V. (1997) Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 11(6): 792-796.
- KASTE, S. C., GOODMAN, P., LEISENRING, W., STOVALL, M., HAYASHI, R. J., YEAZEL, M., BEIRAGHI, S., HUDSON, M. M., SKLAR, C. A., ROBISON, L. L. (2009) Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 115(24): 5817-5827.
- KHALAF, K., MISKELLY, J., VOGEL, E., MACFARLANE, T. V. (2014) Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of orthodontics*, 41(4): 299-316.
- KINDERKREBSINFO.DE (2020a) *Hirntumoren - Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS)*, [kinderkrebsinfo.de](https://www.kinderkrebsinfo.de). [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns\\_tumoren/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/index_ger.html): [Stand: 12.05.2020, 15:55].
- KINDERKREBSINFO.DE (2020b) *Leukämien - Blutkrebs*, [kinderkrebsinfo.de](https://www.kinderkrebsinfo.de). [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/index_ger.html): [Stand: 12.05.2020, 15:39].
- KLUSMANN, J.-H., CREUTZIG, U. (2003) *AML-BFM 2004*: [kinderkrebsinfo.de](https://www.kinderkrebsinfo.de). [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene\\_studien\\_register/aml\\_bfm\\_2004/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/aml_bfm_2004/index_ger.html): [Stand: 03.04.2020, 11:06].

- KLUSMANN, J.-H., CREUTZIG, U. (2005) *Therapieschema AML-BFM 2004*: kinderkrebsinfo.de. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5364/download8393/AML-bersicht\\_Amendment3,pdf\\_ger.pdf](https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5364/download8393/AML-bersicht_Amendment3,pdf_ger.pdf): [Stand: 08.04.2020, 12:16].
- LEHMANN, K. M.-. (2012) *Zahnärztliche Propädeutik Einführung in die Zahnheilkunde ; mit 32 Tabellen, 12., vollst. überarb. und erw. Aufl., Dt. Zahnärzte-Verl., Köln.*
- LYARUU, D., VAN DUIN, M., BERVOETS, T., WÖLTGENS, J., BRONCKERS, A. (1995) Effects of vincristine on the developing hamster tooth germ in vitro. *Connective tissue research*, 32(1-4): 281-289.
- MACLEOD, R. I., WELBURY, R. R., SOAMES, J. V. (1987) Effects of Cytotoxic Chemotherapy on Dental Development. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 80(4): 207-209.
- MAGUIRE, A., CRAFT, A. W., EVANS, R. G., AMINEDDINE, H., KERNAHAN, J., MACLEOD, R. I., MURRAY, J. J., WELBURY, R. R. (1987) The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer*, 60(10): 2570-2575.
- MATAKI, S. (1981) Comparison of the effect of colchicine and vinblastine on the inhibition of dentinogenesis in rat incisors. *Archives of oral biology*, 26(12): 955-961.
- MINICUCCI, E. M., LOPES, L. F., CROCCI, A. J. (2003) Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leukemia research*, 27(1): 45-50.
- MÖRICKE, A., DOBKE, J. (2010) *Interfant 06*: kinderkrebsinfo.de. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene\\_studien\\_register/interfant\\_06/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/interfant_06/index_ger.html): [Stand: 20.01.2021, 11:00].
- NÄSMAN, M., BJÖRK, O., SÖDERHÄLL, S., RINGDEN, O., DAHLLÖF, G. (1994) Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatric dentistry*, 16(3): 217-223.
- NEILL, C. C., MIGLIORATI, C., TROJAN, T., KASTE, S., KARYDIS, A., ROWLAND, C., PARRIS, W. (2015) Experience and expertise regarding orthodontic management of childhood and adolescent cancer survivors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 148(5): 765-770.
- NELSON, S. J., ASH, M. M., WHEELER, R. C. (2010) *Wheeler's dental anatomy, physiology, and occlusion, Ninth edition*, Saunders, Elsevier, St. Louis, Missouri.
- NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M., CHI, A. C. (2019) *Color Atlas of Oral and Maxillofacial Diseases - E-Book*, Elsevier, Philadelphia, PA.

- NISHIMURA, S., INADA, H., SAWA, Y., ISHIKAWA, H. (2013) Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 22(3): 353-360.
- PAJARI, U., LANNING, M. (1995) Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Medical and pediatric oncology*, 24(5): 310-314.
- PAJARI, U., LANNING, M., LARMAS, M. (1988) Prevalence and location of enamel opacities in children after anti-neoplastic therapy. *Community dentistry and oral epidemiology*, 16(4): 222-226.
- PAJARI, U., OLLILA, P., LANNING, M. (1995) Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. *ASDC journal of dentistry for children*, 62(5): 349-352.
- PEDERSEN, L. B., CLAUSEN, N., SCHRØDER, H., SCHMIDT, M., POULSEN, S. (2012) Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *International journal of paediatric dentistry*, 22(4): 239-243.
- PIETERS, R., SCHRAPPE, M. (2009) Studienprotokoll INTERFANT-06 vom 26.06.2009. Version 12 ed.
- PROC, P., SZCZEPAŃSKA, J., SKIBA, A., ZUBOWSKA, M., FENDLER, W., MŁYNARSKI, W. (2016) Dental anomalies as late adverse effect among young children treated for cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 48(2): 658.
- RAKSHAN, V. (2015) Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dental research journal*, 12(1): 1.
- REINHARDT, D., CREUTZIG, U. (2004) Studienprotokoll AML-BFM 2004.
- ROBISON, L. L. (2011) Late Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Patients Diagnosed at 0-20 Years of Age. *Hematology*, 2011(1): 238-242.
- ROBISON, L. L., BHATIA, S. (2003) Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *British journal of haematology*, 122(3): 345-359.
- RÖNTGENSTELLE DER BZÄK (2015) Neue Bestimmungen für die Prüfung von Befundungsmonitoren. *zm Zahnärztliche Mitteilungen*, 105(1): 3.
- RUTKOWSKI, S., DOBKE, J. (2003) *HIT 2000*: kinderkrebsinfo.de. [Online im Internet]  
[https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene\\_studien\\_register/hit\\_2000\\_und\\_hit\\_2000\\_interim/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/hit_2000_und_hit_2000_interim/index_ger.html):  
 [Stand: 03.04.2020, 11:11].

- RUTKOWSKI, S., KORTMANN, R.-D., MITTLER, U. (2008) Studienprotokoll HIT 2000 vom 01.01.2008.
- RUTKOWSKI, S., TROLLMANN, R., KORINTHENBERG, R., WARMUTH-METZ, M., WECKESSER, M., KRAUSS, J., PIETSCH, T. (2016) S1 -Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS -Tumoren im Kindes- und Jugendalter Stand 09/2016. AWMF online.
- SAAD, A. Y., ABDELAZIM, A. A., EL-KHASHAB, M. M., MANSOUR, M. A. (1991) Effects of gamma radiation on incisor development of the prenatal albino mouse. *Journal of oral pathology & medicine*, 20(8): 385-388.
- SATOH, H., UESUGI, Y., KAWABATA, T., MORI, K., FUJ, F., KASHIMOTO, Y., KAJIMURA, T., FURUHAMA, K. (2001) Morphological Classification of Dental Lesions Induced by Various Antitumor Drugs in Mice. *Toxicologic Pathology*, 29(3): 292-299.
- SCHRAPPE, M., MÖRICKE, A., ATTARBASCHI, A., VON STACKELBERG, A., CREUTZIG, U., REINHARDT, D., SUTTORP, M., RENSING-EHL, A., EHL, S., BURKHARDT, B., KLAPPER, W., WÖßMANN, W., KÖRHOLZ, D., MAUZ-KÖRHOLZ, C., NIEMEYER, C. (2018) Leukämien und Lymphome. In: NIEMEYER, C. & EGGERT, A. (eds.) [In] *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 267-357.
- SCHROEDER, H. (1997) Numerische und morphologische Anomalien der Zähne. *Pathobiologie oraler Strukturen*, Karger Publishers, Basel, 5-16.
- SCHÜNKE, M.-. (2012) *Prometheus LernAtlas der Anatomie-Kopf, Hals und Neuroanatomie, 3., überarb. und erw. Aufl.*, Thieme, Stuttgart.
- SOARES, C., CASTRO, C., NEIVA, N., SOARES, P., SANTOS-FILHO, P., NAVES, L., PEREIRA, P. (2010) Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *Journal of dental research*, 89(2): 159-164.
- SPIX, C. (2020a) *Pressemitteilung: Deutsches Kinderkrebsregister feiert sein 40-jähriges Bestehen, Kinderkrebsregister*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/22302/0/5b904acf14ab107fd576b867ca8cea0f9c407cfa/2020-01-23\\_PM\\_40\\_Jahre\\_Dt.\\_Kinderkrebsregister\\_final.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22302/0/5b904acf14ab107fd576b867ca8cea0f9c407cfa/2020-01-23_PM_40_Jahre_Dt._Kinderkrebsregister_final.pdf): [Stand: 09.06.2020, 16:29].
- SPIX, C. (2020b) *Pressemitteilung: Kinderkrebstag am 15. Februar: Wie lebt es sich nach Krebs im Kindesalter?, Kinderkrebsregister*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/22302/0/5b904acf14ab107fd576b867ca8cea0f9c407cfa/2020-02-14\\_PM\\_Kinderkrebstag\\_survivor\\_passport.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22302/0/5b904acf14ab107fd576b867ca8cea0f9c407cfa/2020-02-14_PM_Kinderkrebstag_survivor_passport.pdf): [Stand: 09.06.2020, 16:08].
- SWEENEY, W. T., ELZAY, R. P., LEVITT, S. H. (1977) Histologic effect of fractionated doses of selectively applied <sup>60</sup>Co irradiation on the teeth of albino rats. *Journal of dental research*, 56(11): 1403-1407.

- TALLEN, G., GRÜNEBERG, I. (2010) *Überblick Pädiatrische Onkologie und Vorstellung nationaler/ internationaler Fachgesellschaften und Organisationen*, *kinderkrebsinfo.de*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/paediatische\\_onkologie/index\\_ger.html#e149064](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/paediatische_onkologie/index_ger.html#e149064): [Stand: 12.05.2020, 15:30].
- TALLEN, G., YIALLOUROS, M. (2007) *Detaillierte Behandlungspläne: Behandlungsplan Behandlungsgruppe 1 [E-HIT 2000-BIS4°]*: *kinderkrebsinfo.de*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e40955/e48610/e48910/e48927/index\\_ger.html?preview=preview](https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e40955/e48610/e48910/e48927/index_ger.html?preview=preview): [Stand: 07.04.2020, 08:35].
- TALLEN, G., YIALLOUROS, M. (2015) *Detaillierte Behandlungspläne: Behandlungsablauf Gruppe 8 (Therapieplan MET-HIT 2000-BIS4)*: *kinderkrebsinfo.de*. [Online im Internet] [https://zms3-production.eln-live.zms.hosting/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e51415/e51729/e52099/e141620/index\\_ger.html?preview=preview](https://zms3-production.eln-live.zms.hosting/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e51415/e51729/e52099/e141620/index_ger.html?preview=preview): [Stand: 07.04.2020, 08:26].
- TAYLOR, A. J., LITTLE, M. P., WINTER, D. L., SUGDEN, E., ELLISON, D. W., STILLER, C. A., STOVALL, M., FROBISHER, C., LANCASHIRE, E. R., REULEN, R. C. (2010) Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology*, 28(36): 5287-5293.
- VIER-PELISSER, F. V., FIGUEIREDO, M. A. Z., CHERUBINI, K., FILHO, A. B., FIGUEIREDO, J. A. P. D. (2007) The effect of head-fractionated teletherapy on pulp tissue. *International endodontic journal*, 40(11): 859-865.
- WONG, H. M., PENG, S.-M., WEN, Y. F., KING, N. M., MCGRATH, C. P. (2014) Risk factors of developmental defects of enamel-a prospective cohort study. *PloS one*, 9(10).
- YIALLOUROS, M. (2007) *Ependymom (Kurzinformation)*, *kinderkrebsinfo.de*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns\\_tumoren/pohpatinfoependy120071126/pohpatinfoependykurz120070626/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/pohpatinfoependy120071126/pohpatinfoependykurz120070626/index_ger.html): [Stand: 13.05.2020, 09:11].
- YIALLOUROS, M. (2010) *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/pohpatinfoallkurz/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/pohpatinfoallkurz/index_ger.html): [Stand: 13.05.2020, 10:58].
- YIALLOUROS, M. (2020) *Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren (früher ZNS-PNET) und Pineoblastom (Kurzinformation)*, *kinderkrebsinfo.de*. [Online im Internet] [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns\\_tumoren/pohpatinfomedullo120080109/kurzinformation\\_embryonale\\_zns\\_tumoren\\_\\_pineoblastom/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/pohpatinfomedullo120080109/kurzinformation_embryonale_zns_tumoren__pineoblastom/index_ger.html): [Stand: 13.05.2020, 08:59].

# 11 Anhang

## 11.1 Ethikvotum

Ärztekammer Hamburg | Postfach 76 01 09 | 22051 Hamburg

Frau  
Dr. med. Gabriele Escherich  
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg



28.03.2017  
Ha/Ku

**Bearb.-Nr.: PV5433 (Bitte stets angeben!)**  
**Studientitel: Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter**

Sehr geehrte Frau Kollegin Escherich,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission in ihrer Sitzung am 21.03.2017 ausführlich beraten.

**Das Vorhaben entspricht den ethischen und fachrechtlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.**

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Die Ethik-Kommission bittet um Unterrichtung über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Zudem erlaubt sich die Kommission die unten folgenden Hinweise und empfiehlt eine entsprechende Überarbeitung der Dokumente. Ggf. im Nachgang vorgelegte, revidierte Unterlagen werden nicht erneut geprüft, da die Beratung der Kommission mit diesem Schreiben beendet ist.

1. Das Alter der Studienteilnehmer bei der Diagnose ist nicht konsistent in den Unterlagen: Laut Punkt 2.2 des Fragenkatalogs „≤5 Jahre“, laut Studienprotokoll Seite 2 „mindestens fünf Jahre nach Therapieabschluss ... mindestens 12 Jahre alt ... bei der Diagnose im Vorschulalter zwischen 2 und 7 Jahren alt gewesen sein.“ Hier ist eine Harmonisierung erforderlich.

...2

Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztebank  
IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13 | BIC: DAAEDEDXXX

Weidestraße 122 b | 22083 Hamburg  
Telefon: 040 / 20 22 99-240 | Fax: 040 / 20 22 99-410  
ethik@aekeh.de | www.aerztekammer-hamburg.de

2. In der Aufklärung der Sorgeberechtigten (es handelt sich nicht um Erziehungsberechtigte) ist deutlicher herauszustellen, dass im Fragebogen ebenfalls sozioökonomische Parameter erhoben werden und zu welchem Zweck diese für das Forschungsvorhaben erforderlich sind. Die Kommission empfiehlt diesbezüglich auch die einzelnen Fragen nochmals auf ihre Sinnhaftigkeit hin zu prüfen.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/ Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung  
im Auftrage der Kommission



Prof. Dr. med. R. Stahl  
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.



## 11.2 Patienteninformation für Kinder im Alter von 12-18 Jahre



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Stefan Rutkowski  
Direktor

Zentrum für Geburtshilfe,  
Kinder- und  
Jugendmedizin

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-53796  
Telefax: (040) 7410-53608  
escherich@uke.de  
www.uke.de/kinderonko

Ansprechpartner/-in  
PD Gabriele Escherich  
Oberärztin Ambulanz und  
Tagesklinik

**Betreff: Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Kinder von 12 bis 18 Jahren zur Studienteilnahme ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘** Datum

**Liebe Patienten und Patientinnen,**

Deine Behandlung in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie ist nun schon einige Jahre erfolgreich abgeschlossen und Du bist in der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung.

Immer mehr Studien weisen nun auch auf Spätfolgen an den Zähnen, wie z.B. Nichtanlagen oder ein erhöhtes Kariesrisiko, nach erfolgter Krebstherapie hin. Besonders häufig treten diese Schäden auf, wenn der Patient bei der Diagnose noch im Vorschulalter war alt.

Im Rahmen der Doktorarbeit: ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘, also die ‚Häufigkeit und Risikofaktoren von Spätfolgen im Mund- und Zahnbereich nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘, möchten wir Dir gerne heute anbieten, an einer Untersuchung des Zahnstatus in der Zahnklinik am UKE teilzunehmen, welche als Teil Deiner regulären Nachsorgeuntersuchung angesehen wird.

**Was wird untersucht?**

Wir untersuchen, wie beim normalen Zahnarzt, die Zähne und den Mundraum, wobei wir allerdings besonders auf 1. Fehlende Zahnanlagen 2. Zu kleine Zähne 3. Unregelmäßigkeiten im Zahnschmelz 4.Karies 5. Mundtrockenheit achten. Dieses kann bei Bedarf zusätzlich mit einem Röntgenbild der Zähne **und des Kiefers ergänzt werden, zum Beispiel, wenn Dein letztes Röntgenbild älter als zwei Jahre ist.** Das kann dann direkt in der Zahnklinik erstellt werden. Außerdem wirst Du gebeten einen Fragebogen zu beantworten, welches in etwa 10 Minuten dauert. Die zahnärztliche Untersuchung wird voraussichtlich eine halbe Stunde dauern, wobei wir aber nichts an den Zähnen machen.

Patienteninformation für Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren zur Studienteilnahme ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘

09.02.17, Version 1.4 Seite 1 von 4



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8818 948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Jochim Proß  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSB Nordbank  
Kto.-Nr.: 104384000; BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE97210500000104384000  
BIC: HSHNDE33



#### Welchen Vorteil hast Du?

Du bekommst eine ausführliche Untersuchung des Zahnstatus und eine individuell angepasste Beratung zur optimalen Zahnpflege. Wenn wir Auffälligkeiten finden sollten, klären wir Dich bezüglich möglicher Behandlungen auf.

Natürlich kann dieses auch in das Bonusheft zum Nachweis von Zahngesundheitsuntersuchungen der Krankenkassen eingetragen werden.

#### Warum wird diese Studie durchgeführt?

Ziel dieser Studie ist es, Spätfolgen an den Zähnen aufzudecken und sie in Zusammenhang mit der erfolgten Krebstherapie zu stellen. Deine Therapiedaten befinden sich in den Akten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKE und werden auch für diese Studie eingesehen und mitausgewertet. So soll es in Zukunft eine konkretere Aufklärung und Prophylaxe für Krebspatienten geben, die bei der Diagnose im Vorschulalter waren, damit diese Patienten besser zahnärztlich versorgt werden können.

Bei weiteren Fragen darfst Du dich sich selbstverständlich an uns wenden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen und ohne, dass Nachteile für dich entstehen widerrufen werden. Alle bereits veröffentlichten Daten sind von diesem Widerspruchsrecht ausgenommen.

#### Datenschutzpassus

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Die zu erhebenden Daten werden in Papierform bei der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert<sup>1</sup> (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter nur von diesem ausdrücklich dazu autorisierte Personen in der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE. Die Schlüsseliste wird in einem, der Öffentlichkeit nicht zugänglichen Raum in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie aufbewahrt.

Patienteninformation für Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren zur Studienteilnahme „Inzidenz und Risikofaktoren von dentalen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter“

09.02.17, Version 1.4, Seite 2 von 4



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8618 948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Preiß  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSN Nordbank  
Kto.-Nr.: 104364000; BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE97210500000104364000  
BIC: HSNDE33H



Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert.  
Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form.  
Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Sie werden, falls gewünscht, über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie nach Studienende informiert.

Wenn sich bei den Untersuchungen der Studienteilnehmer klinisch relevante Zufallsbefunde ohne Bezug zum Gegenstand des Forschungsvorhabens ergeben, wird der Studienteilnehmer davon in Kenntnis gesetzt und ihm Unterstützung bei der diagnostischen Abklärung angeboten. Wer über Zufallsbefunde nicht informiert werden möchte, kann an dieser Studie gleichwohl teilnehmen.

Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden.

<sup>1</sup> **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

<sup>2</sup> **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

<sup>3</sup> Von einem **Zufallsbefund** spricht man in der Medizin, wenn bei einer Untersuchung neben der eigentlichen Befundung etwas zutage kommt, was mit der aktuellen Studie bzw. der Erkrankung, die der Grund für die Untersuchung war, nichts zu tun hat und zusätzlich auffällt.





Ich willige in das oben beschriebene Forschungsvorhaben ein

Meine Therapiedaten dürfen zur Auswertung hinzugezogen werden

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet

Ich willige in den obigen Datenschutzpassus ein

Mir wurde eine Kopie der Informationen und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

---

Ort, Datum, Unterschrift des/r Patienten/in

Name in Druckbuchstaben

---

Ort, Datum, Unterschrift Arzt

Patienteninformation für Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren zur Studienteilnahme ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘

09.02.17, Version 1.4, Seite 4 von 4



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Geichtendamm, Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8518 948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Proß  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSN Nordbank  
Kto-Nr.: 104384000, BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE9721050000104384000  
BIC: HSHNDE33

## 11.3 Patienteninformation für die Sorgeberechtigten



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie

Zentrum für Geburtshilfe,  
Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. Stefan Rutkowski  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-53796  
Telefax: (040) 7410-53608  
escherich@uke.de  
www.uk.de/kinderonko

Ansprechpartner/-in  
PD Gabriele Escherich  
Oberärztin Ambulanz und  
Tagesklinik

**Betreff:** Information und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme: ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘ Datum

Sehr geehrte Sorgeberechtigte,

die Behandlung Ihrer Tochter/Ihres Sohnes \_\_\_\_\_ in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie ist nun schon einige Jahre erfolgreich abgeschlossen und Sie sind in der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung.

Immer mehr Studien weisen nun auch auf dentale Spätfolgen, wie z.B. Nichtanlagen oder ein erhöhtes Kariesrisiko, nach erfolgter Krebstherapie hin. Besonders häufig treten diese Schäden auf, wenn der Patient bei der Diagnose noch im Vorschulalter war alt.

Im Rahmen der Doktorarbeit: ‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘, also die ‚Häufigkeit und Risikofaktoren von Spätfolgen im Mund- und Zahnbereich nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘, möchten wir Ihrem Sohn/Ihrer Tochter gerne heute anbieten, an einer Untersuchung des Zahnstatus in der Zahnklinik am UKE teilzunehmen, welche als Teil Ihrer regulären Nachsorgeuntersuchung angesehen wird.

**Was wird untersucht?**

Wir untersuchen die Zähne und den Mundraum, wobei besonders auf 1.Agenesie (Nichtanlage von Zähnen) 2.Mikrodontie (zu kleine Zähne) 3.Schmelzanomalien (Unregelmäßigkeiten im Zahnschmelz) 4.Karies 5.Xerostomie (Mundtrockenheit) geachtet wird. Dieses kann bei Bedarf zusätzlich mit einem Röntgenbild der Zähne und des Kiefers ergänzt werden. Wenn eine rechtfertigende Indikation besteht und das letzte Röntgenbild älter als zwei Jahre ist, kann dieses in der Zahnklinik erstellt werden. Außerdem werden Sie gebeten einen Fragebogen zu beantworten, welches in etwa 10 Minuten dauert. Im Rahmen des Fragebogens werden auch sozioökonomische Parameter erhoben, welche zur

‚Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter‘

09.02.17, Version 1.2, Seite 1 von 4



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsbund: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8618 948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Proß  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSB Nordbank  
Kto.-Nr.: 104384000; BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE97210500000104384000  
BIC: HSHNDE33





Abgrenzung zu den klinischen Befunden dienen sollen. Die zahnärztliche Untersuchung wird voraussichtlich eine halbe Stunde dauern, eine Therapie ist nicht vorgesehen.

#### Welchen Vorteil haben Sie?

Ihr Sohn/Ihre Tochter bekommt eine ausführliche Untersuchung des Zahnstatus und eine individuell angepasste Beratung zur optimalen Zahnpflege. Wenn wir Auffälligkeiten finden sollten, klären wir Sie bezüglich möglicher Behandlungen auf.

Natürlich kann dieses auch in das Bonusheft zum Nachweis von Zahngesundheitsuntersuchungen der Krankenkassen eingetragen werden.

#### Warum wird diese Studie durchgeführt?

Ziel dieser Studie ist es, dento-orale Spätfolgen aufzudecken und sie in Zusammenhang mit der erfolgten onkologischen Therapie zu stellen. Ihre Therapiedaten befinden sich in den Akten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKE und werden auch für diese Studie eingesehen und mitausgewertet. So soll es in Zukunft eine konkretere Aufklärung und Prophylaxe für Krebspatienten geben, die bei der Diagnose im Vorschulalter waren, damit diese Patienten besser zahnärztlich versorgt werden können.

Bei weiteren Fragen dürfen Sie sich selbstverständlich an uns wenden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen und ohne, dass Nachteile für Sie entstehen widerrufen werden. Alle bereits veröffentlichten Daten sind von diesem Widerspruchsrecht ausgenommen.

#### Datenschutzpassus

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.  
Die zu erhebenden Daten werden in Papierform bei der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert<sup>1</sup> (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.





Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter nur von diesem ausdrücklich dazu autorisierte Personen in der CoALL Studienzentrale der PHO des UKE. Die Schlüsseliste wird in einem, der Öffentlichkeit nicht zugänglichem Raum in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie aufbewahrt.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form.

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Sie werden, falls gewünscht, über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie nach Studienende informiert.

Wenn sich bei den Untersuchungen der Studienteilnehmer klinisch relevante Zufallsbefunde ohne Bezug zum Gegenstand des Forschungsvorhabens ergeben, wird der Studienteilnehmer davon in Kenntnis gesetzt und ihm Unterstützung bei der diagnostischen Abklärung angeboten. Wer über Zufallsbefunde nicht informiert werden möchte, kann an dieser Studie gleichwohl teilnehmen.

Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden.

<sup>1</sup> **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

<sup>2</sup> **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

<sup>3</sup> Von einem **Zufallsbefund** spricht man in der Medizin, wenn bei einer Untersuchung neben der eigentlichen Befundung etwas zutage kommt, was mit der aktuellen Studie bzw. der Erkrankung, die der Grund für die Untersuchung war, nichts zu tun hat und zusätzlich auffällt.





Ich willige in das oben beschriebene Forschungsvorhaben ein

Meine Therapiedaten dürfen zur Auswertung hinzugezogen werden

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet

Ich willige in den obigen Datenschutzpassus ein

Mir wurde eine Kopie der Informationen und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

---

Ort, Datum, Unterschrift 1. Sorgeberichtigte/r

Name in Druckbuchstaben

---

Ort, Datum, Unterschrift 2. Sorgeberichtigte/r

Name in Druckbuchstaben

---

Ort, Datum, Unterschrift Arzt





## 11.4 Synoptischer Aufnahmebogen der Zahnklinik



Poliklinik für Parodontologie, Präventive Zahnmedizin  
und Zahnerhaltung

Prof. Dr. Dr. T. Bekler  
Direktor

Zentrum für Zahn-, Mund-  
und Kieferheilkunde  
Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
www.uke.de

Patient: . Neupatient

geb. am:  
Geburtsort:  
Versicherung:  
Datum:

Synoptischer Aufnahmebogen A - Seite 1

### Allgemeine Anamnese

(zutreffendes ankreuzen und ggf. unterstreichen)

- 1. Bestehen Allergien (z.B. Heuschnupfen, Metalle, Medikamente, Allergiepass ?)  
a) Wenn ja, worauf ? : \_\_\_\_\_
- 2. Treten ungewöhnliche Reaktionen auf bei Spritzen oder Medikamente auf ?
- 3. Blutgerinnungsstörungen (Bluten Sie lange bei Verletzungen, Erkrankung blutbildender Organe)
- 4. Herzkrankungen (Infarkt, Angina pectoris/koronare Herzkrankheit (KHK), Herzklappen-  
erkrankung (Endokarditis), Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen)
- 5. Kreislauferkrankung (Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck, Durchblutungsstörungen,  
Schwindel)
- 6. Rheuma (Rheumatisches Fieber, akutes Rheuma, Gelenkerkrankungen)
- 7. Lebererkrankungen
- 8. Zuckerkrankheit (Diabetes Typ I /II)
- 9. Atemwegserkrankungen? (Asthma, Bronchitis)
- 10. Magen-Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn)
- 11. Nierenerkrankungen (Niereninsuffizienz, Dialyse)
- 12. Vegetatives Nervensystem (Anfallsleiden/Epilepsie, Kopfschmerzen)
- 13. Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose)
- 14. Augenkrankungen (Glaukom/grüner Star, grauer Star)
- 15. Infektiöse Erkrankungen (z.B. Tuberkulose, Hepatitis A/B/C, HIV; Herpes, Röteln, Mumps)
- 16. Haut-, Geschlechtskrankheiten (Schuppenflechte, Pilzkrankungen)
- 17. Tumorerkrankungen (mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie). Im welchen Bereich?
- 18. Psychosomatische Erkrankungen (Depressionen, Angstattacken)
- 19. Sind Sie Raucherin / Raucher?
- 20. Nehmen Sie regelmäßig Drogen zu sich ?
- 21. Trinken Sie häufig größere Mengen Alkohol ?
- 22. Patientinnen: Sind Sie schwanger ?
- 23. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche ?  
\_\_\_\_\_
- 24. Haben Sie eine andere hier nicht aufgeführte Erkrankung ? Wenn ja, welche ?  
\_\_\_\_\_
- 25. Sind Sie zur Zeit akut in ärztlicher Behandlung ?  
a) Adressangaben des Hausarztes: \_\_\_\_\_

Patient: . Neupatient

geb. am:  
Geburtsort:  
Versicherung:  
Datum:

Synoptischer Aufnahmebogen A - Seite 2

## Spezielle Anamnese

### Was ist der Grund Ihres Besuches ?

1. Schmerzbehandlung
2. Zahnsanierung
3. Beratung und/oder Kontrolle
4. Reparatur Ihres Zahnersatzes
5. Durch Überweisung / auf Empfehlung von: \_\_\_\_\_
6. Aus Eigeninitiative
7. Empfinden Sie das Aussehen Ihrer Zähne als Problem (Ästhetik) ?
8. Würden Sie Sich als Angstpatient bezeichnen ?
9. Haben Sie manchmal Schmerzen oder ein Spannungsgefühl im Kiefergelenk ?
10. Haben Sie Schmerzen an den Zähnen, am Zahnfleisch oder im Gesichtsbereich ?
- Wo / seit wann ? : \_\_\_\_\_
11. Benutzen Sie neben Zahnbürste und Zahnpaste noch andere Mundhygienemittel ?
- Welche und wie oft ? : \_\_\_\_\_
12. Waren Sie in den vergangenen zwei Jahren in zahnärztlicher Behandlung ?
- Name und Adresse Ihres Hauszahnarztes: \_\_\_\_\_
13. Bestehen Röntgenaufnahmen bei Ihrem Hauszahnarzt ?
- Angabe des Jahres: \_\_\_\_\_
14. Sonstiges: \_\_\_\_\_

Ich bestätige, vorstehende Angaben nach bestem Wissen und Gewissen gemacht zu haben.  
Jede Veränderung des Gesundheitszustandes muss umgehend dem Behandler mitgeteilt werden.  
Ich werde hiermit darauf aufmerksam gemacht, dass meine Verkehrstüchtigkeit im Straßenverkehr unter dem Einfluss von Injektionen sowie Medikamenten, die mir vor, während und nach der Behandlung verabreicht werden, unter Umständen für bis zu 24 Stunden beeinträchtigt sein kann.

Hamburg, den 8. April 2020

\_\_\_\_\_  
Neupatient

\_\_\_\_\_  
Kons

# 11.5 Patientenfragebogen



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Stefan Rutkowski  
Direktor

Zentrum für Geburtshilfe,  
Kinder- und Jugendmedizin

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-53796  
Telefax: (040) 7410-53608  
escherich@uke.de  
www.ukh.de/kinderonko

## Patientenfragebogen in Ergänzung zur klinischen Untersuchung der Studie 'Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter'

Patientennummer: \_\_\_\_\_

### Patientenabschnitt

1. Bist du regelmäßig beim Zahnarzt zur Kontrolluntersuchung?

ja     nein

2. Welche Schulform besuchst du?

\_\_\_\_\_

### Elternabschnitt

1. Hat Ihr Kind an allen kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen?

ja     nein

2. Wurden Sie vor der Chemotherapie Ihres Kindes über dento-orale Spätfolgen aufgeklärt?

ja     nein

*'Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter'*

18.12.16, Version 1.1, Seite 1 von 2



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsweg: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8618 948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Jochim Prots  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto-Nr.: 104384000, BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE97210500000104384000  
BIC: HSHNDE33

3. Wurden Sie vor der Bestrahlung Ihres Kindes über dento-orale Spätfolgen aufgeklärt?  
(Nur wenn Bestrahlung erfolgt ist)

ja

nein

4. Welcher Nationalität gehören Sie an?

\_\_\_\_\_

5. Haben Sie das gemeinsame oder das geteilte Sorgerecht?

Gemeinsam

Geteilt

6. Welchen Beruf üben Sie aus?

Mutter: \_\_\_\_\_

Vater: \_\_\_\_\_

7. Arbeiten Sie Vollzeit?

ja

nein

8. Wenn Sie Teilzeit arbeiten, wie viele Stunden arbeiten Sie in der Woche?

Mutter: \_\_\_\_\_ Vater: \_\_\_\_\_

9. Haben Sie Anspruch auf Sozialhilfe?

ja

nein

10. Welches ist Ihr höchster Bildungsabschluss?

Mutter: \_\_\_\_\_

Vater: \_\_\_\_\_

*„Inzidenz und Risikofaktoren von dento-oralen Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter“*

*18.12.16, Version 1.1, Seite 2 von 2*



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg  
USt-ID-Nr.: DE21 8518 548

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Proß  
Rainer Schoppik

Bankverbindung:  
HSB Nordbank  
Kto-Nr.: 104384000 BLZ: 21050000  
IBAN-Nr.: DE9721050000104384000  
BIC: HSHNDE33

## 12 Danksagung

Zum Schluss dieser Arbeit möchte ich mich zuerst und besonders bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Gabriele Escherich für die Ermöglichung und ausgezeichneten Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken. Zu jeder Zeit stand sie mir mit konstruktiven Ratschlägen schnell beiseite, und leitete mich so durch die verschiedenen Aufgaben.

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Rüdiger Lemke für die zahnmedizinische Betreuung und Unterstützung bei den Untersuchungen bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Rutkowski für die Möglichkeit bedanken meine Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie schreiben zu dürfen.

Ein großer Dank geht an Frau Ksenya Bakharevich für die Hilfestellung in der Auswahl und Dokumentation der zu untersuchenden Patienten. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Martin Zimmermann für die unterstützende statistische Auswertung bedanken.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern, nicht nur für die Ermöglichung und Unterstützung des Studiums, sondern auch für das Vertrauen und die aufgewendete Zeit der Berichtigungen der Kommata und Word Formatierungen, bedanken. Außerdem gilt mein größter Dank meiner Cousine Svenja für die Ermutigung und ständige Motivation diese Arbeit zu schreiben und meinem Freund Sebastian für den liebevollen Rückhalt während des Schreibens dieser Arbeit.

## **13 Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **14 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....