

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin-  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

in Zusammenarbeit mit der Poliklinik der Parodontologie, Münster

Einfluss von Chemotherapie und Strahlentherapie auf die Zahngesundheit  
von Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter eine allogene  
Stammzelltransplantation erhalten haben

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentinum  
der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Engelmann, Louisa Christine

aus Kassel

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Benjamin Ehmke

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin- Pädiatrische Hämatologie und  
Onkologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

in Zusammenarbeit mit der Poliklinik der Parodontologie, Münster

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Benjamin Ehmke

### **Zusammenfassung:**

Einfluss von Chemotherapie und Strahlentherapie auf die Zahngesundheit von Patienten,  
die im Kindes- oder Jugendalter eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben

**Engelmann, Louisa Christine**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den oralen Nebenwirkungen einer allogenen Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 24 Jahren. Für die Untersuchung wurden 78 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum 20.10.2000 - 03.02.2009 eine allogene Stammzelltransplantation im Universitätsklinik Münster erhalten haben. Hauptindikation für die SZT waren akute Leukämien sowie myelodysplastische Syndrome. 13 der 78 Patienten nahmen an der Nachuntersuchung teil. 10 der 13 Patienten fanden sich in der Zahnklinik Münster, Fachabteilung Parodontologie, ein. Drei wurden bei ihrem Hauszahnarzt vorstellig.

Die Befunderhebung vor und nach Stammzelltransplantation erfolgte über den DMFT/dmft-Index sowie über einen rein visuell durchgeführten Schleimhautbefund. Da die Mundhygiene einen großen Einfluss auf den DMFT-Wert sowie den Mukositisgrad hat, wurde ein Plaque-Index bestimmt und ein Fragebogens zu Mundhygienemaßnahmen und subjektiven Beschwerden vor und nach der Erkrankung durch die 13 Patienten ausgefüllt. Schwerpunktmäßig wurde der Zusammenhang zwischen Stammzelltransplantation sowie dem vermehrten Auftreten kariöser Läsionen untersucht.

Die Auswertung der Daten führt zu dem Ergebnis, dass die Anzahl kariöser und gefüllter Zähne nach Stammzelltransplantation im Vergleich zu gesunden Patienten zunimmt. Diese Zunahme kann jedoch durch eine gute Mundhygiene der Patienten selbst, professionelle Zahnreinigungen und prophylaktische Fissurenversiegelung reduziert werden. Niedrige Plaque-Werte führen ebenfalls zu einer Verringerung des Mukositis-Grades der Mundschleimhaut während der Therapie.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2013

## **Eidesstattliche Erklärung:**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Einfluss von Chemotherapie und Strahlentherapie auf die Zahngesundheit von Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben**

im

**Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

unter der Anleitung von: **Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens**

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Frankfurt, den 13.11.12

Name: Louisa Christine Engelmann

Unterschrift: \_\_\_\_\_

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Grundlagen</b> .....	<b>13</b>
2.1 Definition: Stammzelltransplantation.....	13
2.2 Formen der Stammzelltransplantation.....	13
2.3 Ablauf der allogenen Stammzelltransplantation.....	13
2.3.1 Konditionierung.....	14
2.3.2 Transplantation .....	14
2.3.3 Phase der Aplasie.....	15
2.3.4 Restitution.....	15
2.4 Indikation für allogene Stammzelltransplantation.....	16
2.5 Einteilung der Erkrankungen.....	17
2.5.1. Maligne Erkrankungen .....	17
2.5.1.1 Leukämien .....	17
2.5.1.1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL).....	18
2.5.1.1.2 Akute myeloische Leukämien (AML).....	19
2.5.1.1.3 Chronische Leukämien .....	19
2.5.1.1.4 Hybride Leukämie .....	20
2.5.1.2 Myelodysplastisches Syndrome (MDS).....	20
2.5.1.3 Lymphome .....	22
2.5.1.4 Multiples Myelom .....	22
2.5.2 Erworbene nicht-maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems .....	22
2.5.2.1 Refraktäre Anämie .....	22
2.5.2.2 Aplastische Anämie .....	22
2.5.3 Genetische Erkrankungen des blutbildenden Systems .....	23
2.5.3.1 Thalassämie .....	23
2.5.3.2 Fanconi-Anämie .....	24
2.4.5 Genetische Erkrankungen des Immunsystems .....	24
2.5.4.1 Schwerer kombinierter Immundefekt.....	24

2.5.4.2 Wiskott-Aldrich-Syndrom .....	24
2.5.4.3 Hämophagozytische Lymphohistiozytose .....	25
2.5.4.4 X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung.....	25
2.5.4.5 Shwachman-Diamond-Syndrom .....	25
2.5.4.6 Langerhans-Zell-Histiozytose .....	25
2.5.5 Genetische Stoffwechselerkrankungen.....	26
2.5.5.1 Adrenoleukodystrophie.....	26
2.5.5.2 Mukopolysaccharidose .....	26
2.5.5.3 Morbus Farber .....	27
2.6 Allgemeine Komplikationen allogener Stammzelltransplantation.....	27
2.6.1 Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD).....	27
2.6.1.1 Manifestation einer akuten Graft-versus-Host-Disease (aGVHD).....	27
2.6.1.2 Manifestation einer chronische Graft-versus-Host-Disease .....	28
2.6.2 Infektionen.....	28
2.6.3 Andere frühe Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation.....	29
2.6.3.1 Transplantatversagen .....	29
2.6.3.2 Hämorrhagische Zystitis.....	29
2.6.3.3 Venenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease (VOD)).....	29
2.6.4 Andere späte Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation .....	29
2.7 Orale Komplikationen allogener Stammzelltransplantationen.....	30
2.7.1 Mukositis .....	30
2.7.2 Orale Manifestation einer akuten Graft-versus-Host-Disease.....	31
2.7.3 Orale Manifestation einer chronischen Graft-versus-Host-Disease .....	32
2.7.4 Dentale Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation im Kindes- oder Jugendalter.....	32
2.7.5 Entwicklungsstörungen der Zahnwurzel bleibender Zähne nach allogener Stammzelltransplantation .....	33
2.7.6 Mineralisationsstörungen permanenter Zähne nach allogener Stammzelltransplantation .....	34
2.7.7 Zahnmissbildungen permanenter Zähne nach allogener Stammzelltransplantation .....	36
<b>3. Fragestellung.....</b>	<b>38</b>
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>39</b>
4.1 Untersuchungsteilnehmer: Auswahl und Einteilung der Patienten .....	39
4.1.1 Patientendaten.....	39
4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten vor SZT .....	40

4.1.2.1 Geschlecht- und Altersverteilung der 13 Patienten vor und nach SZT ..	40
4.1.3 Einteilung nach Erkrankungen .....	41
4.1.4 Chemotherapie und Bestrahlung .....	42
4.1.5 Transplantationstypen.....	42
4.2 Befunderhebung .....	43
4.2.1 Erhebung des Zahnstatus .....	43
4.2.1.1 Einteilung der Zahnstatus nach Dentition .....	43
4.2.1.2 Anzahl der Milch-, Wechsel- und permanenten Gebisse der 13 Patienten vor und nach SZT .....	44
4.2.1.3 DMFT/dmft- Index .....	45
4.2.3 Veränderungen der Zahnhartsubstanz.....	46
4.2.4 Röntgenbefund .....	46
4.2.5 Schleimhautbefund .....	46
4.2.6 Plaque-Index nach O'Leary.....	47
4.3 Fragebogen .....	47
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
5.1 Zahnstatus.....	50
5.1.1 Zahnstatus vor SZT .....	50
5.1.2 Altersverteilung des DMFT-Wertes bei Zahnstatus vor SZT, n= 78 .....	51
5.2. Zahnstatus vor und nach SZT bei 13 Patienten .....	51
5.2.1 dmft-Werte der Milchzähne vor SZT .....	52
5.2.1.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro Milchzahn vor SZT, n=13 .....	52
5.2.2 dmft-Werte der Milchzähne nach SZT .....	53
5.2.2.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro Milchzahn nach SZT, n=13.....	54
5.2.3 Vergleich der dmft-Werte vor und nach SZT im Milchgebiss, n=13.....	54
5.2.4 DMFT-Werte der permanenten Zähne vor SZT .....	55
5.2.4.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn vor SZT, n=13 ..	55
5.2.5 DMFT-Werte der permanenten Zähne nach SZT .....	56
5.2.5.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn nach SZT, n=13	57
5.2.6 Vergleich DMFT-Werte vor und nach SZT im permanenten Gebiss.....	58
5.2.7 Vergleich der dmft/DMFT-Werte vor und nach SZT, n=13.....	59
5.3 Abhängigkeiten der dmft/DMFT-Werte von verschiedenen Parametern bei 13 Patienten .....	59
5.3.1 Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index vom Plaque-Index nach SZT .....	59
5.3.2 Abhängigkeit des dmft-/DMFT-Wertes von der Art der Therapie: Chemotherapie oder Chemotherapie und Bestrahlung.....	61



5.3.3. Mukositis-Grad.....	63
5.3.3.1 Abhängigkeit der DMFT/dmft-Werten vom Schweregrad der Mukositis .....	65
5.3.4 Akute/Chronische Graft-Versus-Host-Erkrankung.....	66
5.3.4.1 Akute Graft-versus-host-Erkrankung: .....	66
5.3.4.2 Zusammenhang von aGVHD und DMFT-Wert.....	67
5.3.4.2 Zusammenhang von Chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung und DMFT-Werten.....	67
5.3.5 dmft/DMFT-Index in Abhängigkeit von Fissurenversiegelungen.....	68
5.4 Persistierende und temporäre Nebenwirkung einer SZT.....	69
5.4.1 Persistierende Veränderungen der Zahnhartsubstanz .....	69
5.4.2 Röntgenbefund vor SZT .....	72
5.4.3 Schleimhautbefund nach SZT .....	72
5.5 Auswertungen des Fragebogens: .....	75
5.5.1 Teil 1: Allgemeine Information: .....	75
5.5.2 Teil 2: Mund- und Zahnpflege während des Krankenhausaufenthaltes .....	75
5.5.3 Teil 3: Zahnpflege aktuell:.....	77
5.5.4 Auswertung der Ergebnisse der Zahnpflege während des Krankenhausaufenthaltes:.....	79
5.5.5 Auswertung der Ergebnisse der Zahnpflege aktuell: .....	79
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>81</b>
6.1 Zweck der Untersuchung.....	81
6.2 DMFT-Index im Vergleich mit der DMS IV .....	82
6.3 Ursachen für die Zunahme der DMFT-Wertes im Vergleich zu gesunden Kindern- und Jugendlichen .....	84
6.3.1 Auswirkungen der Bestrahlung und Chemotherapie auf die Zähne .....	84
6.3.2 Erhöhter Plaque-Index als Ursache für die Zunahme des DMFT/Wertes .....	85
6.4 Zahnärztliche Betreuung von Patienten bei allogener Stammzelltransplantation	86
6.4.1 Zahnärztliche Betreuung vor Stammzelltransplantation .....	86
6.4.1.1 Maßnahmen zur Vorbeugung SZT bedingter oraler Nebenwirkung .....	87
6.4.1.1.1 Professionelle Zahnreinigung zur Kariesprophylaxe vor und nach SZT .....	87
6.4.1.1.2 Fissurenversiegelung als Vorbeugung der Kariesentstehung vor SZT .....	88
6.4.2 Zahnärztliche Betreuung während Stammzelltransplantation.....	88
6.4.2.1 Professionelle Mundhygienemaßnahmen zur Verringerung der Mukositisbeschwerden .....	89

6.4.3 Zahnärztliche Betreuung nach Stammzelltransplantation .....	90
6.5 Verbesserungsvorschläge und Weiterführung dieser Untersuchung.....	90
6.6 Schlussfolgerung .....	91
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>92</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>93</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>107</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Erkrankungen (Anzahl) .....	41
Abbildung 2: Verteilung der Erkrankungen der erkrankten Patienten .....	41
Abbildung 3: Verteilung der Transplantationstypen (Anzahl).....	42
Abbildung 4: Einteilung der Patienten nach Dentition (Anzahl) .....	44
Abbildung 5: Anzahl Milch-, Wechsel- und permanenten Gebisse vor und nach SZT, n=13 .....	44
Abbildung 6: Anzahl Befunde pro Zahn vor SZT – Milchzähne .....	53
Abbildung 7: Anzahl Befunde pro Zahn nach SZT - Milchzähne.....	54
Abbildung 8: Anzahl Befunde pro Zahn vor SZT – Permanente Zähne .....	56
Abbildung 9: Anzahl Befunde pro Zahn nach SZT – Permanente Zähne .....	58
Abbildung 10: Patient: Schmelzhypoplasie an 12, 22 nach SZT .....	70
Abbildung 11: Patient: Schmelzhypoplasie der Zähne 44, 45 nach konservativer Versorgung mit Komposit.....	71
Abbildung 12: Patient: Schmelzhypoplasie an Zahn 45.....	72
Abbildung 13: Patient ca. 10 Jahre nach SZT: cGVHD der Mundschleimhaut .....	73
Abbildung 14: Patient ca. 10 Jahre nach SZT: Ulcus, chronisch granulierende Entzündung, Zungenrand links, keine Malignität .....	74
Abbildung 15: Patient: Kreisrunde rötliche Veränderung des Zahnfleisches Regio 13 ..	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten Indikationen für allogene Stammzelltransplantation im Kindesalter.....	17
Tabelle 2: Die Einteilung der myelodysplastischen Syndrome erfolgt nach Vorgaben der WHO von 1997 .....	21
Tabelle 3: Einteilung der aplastischen Anämien.....	23
Tabelle 4: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 .....	31
Tabelle 5: Mineralisationszeiten der permanenter Oberkieferzähne .....	35
Tabelle 6: Mineralisationszeiten der bleibender Unterkieferzähne .....	36
Tabelle 7: Zahnstatus Statistik vor SZT .....	50
Tabelle 8: DMFT-Werte in Abhängigkeit vom Alter und der Dentition der Patienten ...	51
Tabelle 9: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelung bei Milchzähnen vor SZT (dmft-Wert) n=13.....	52

Tabelle 10: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelung bei Milchzähnen nach SZT (dmft-Wert) n=13 .....	53
Tabelle 11: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen bei permanenten Zähnen vor SZT (DMFT-Wert), n=13 .....	55
Tabelle 12: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen bei permanenten Zähnen nach SZT (DMFT-Wert), n=13 .....	57
Tabelle 13: Gesamtzahl aller Zähne (Milchzähne und permanente Zähne) vor SZT.....	59
Tabelle 14: Gesamtzahl aller Zähne (Milchzähne und permanente Zähne) nach SZT .....	59
Tabelle 15: Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index vom Plaque-Index nach SZT, n=13.....	60
Tabelle 16: Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index von der Art der Therapie, n=13.....	62
Tabelle 17: Mukositis-Grad bei n=78.....	63
Tabelle 18: Mukositis-Grad bei n=13 .....	64
Tabelle 19: Abhängigkeit der DMFT/dmft-Werten vom Schweregrad der Mukositis bei 13 Patienten .....	65
Tabelle 20: Statistik: Schweregrad aGVHD.....	66
Tabelle 21: Zusammenhang von aGVHD und DMFT-Wert.....	67
Tabelle 22: Zusammenhang von cGVHD und DMFT-Werten.....	67
Tabelle 23: dmft/DMFT-Index in Abhängigkeit von Fissurenversiegelungen .....	68
Tabelle 24: Dentaler Befund: Patientenbeispiel 1 .....	69
Tabelle 25: Dentaler Befund: Patientenbeispiel 2 .....	70
Tabelle 27: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 1 .....	73
Tabelle 28: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 2.....	74
Tabelle 29: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 3.....	75
Tabelle 30: Anstieg des DMFT-Index bei Patienten vor und nach SZT im Vergleich zu der DMS IV .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AML	Akute myeloische Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
aGVHD	acute Graft-versus-Host-Disease
cGVHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
BMT	bone marrow transplantation
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBT	cord blood transplantation
CD 34	cluster of differentiation 34
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
d.h.	das heißt
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DMFT	Decayed Missed Filled Teeth
e	extracted
et al.	et alii
f	family
Fiss	Fissurenversiegelung
GAG	Glykosaminoglykanen
HL	Hodgkin - Lymphom
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HZA	Hauszahnarzt
JMML	Juvenile Myelomonozytäre Leukämie
KM	Knochenmark
m	month
MAA	moderate aplastic anemia
MDS	Myelodysplastisches Syndrom

MDS-U	unklassifiziertes MDS
MFD- BMT	matched family donor - bone marrow transplant
MG	Milchgebiss
MMFD- BMT	mismatched family donor - bone marrow transplant
MMFD-PBSCT	mismatched family donor - peripheral blood stem cell transplant
MMUD- CBT	mismatched unrelated donor - cord blood transplantation
MMUD- BMT	mismatched unrelated donor - bone marrow transplant
MPS	Mukopolysaccharidose
MSD- BMT	matched sibling donor- bone marrow transplant
MSD-PBSCT	matched sibling donor - peripheral blood stem cell transplant
MUD-BMT	matched unrelated donor- bone marrow transplant
MUD-PBSCT	matched unrelated donor - peripheral blood stem cell transplant
NHL	Non- Hodgkin - Lymphom
o.B	ohne Besonderheit
OPG	Orthopantomogramm
PBSCT	peripheral blood stem cell transplant
PI	Plaque-Index
PG	permanentes Gebiss
PZR	Professionelle Zahnreinigung
RA	Refraktäre Anämie
RAEB-1	Refraktäre Zytopenie mit Blastenüberschuss 1
RAEB-2	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss 2
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
s	Sibling
SAA	severe aplastic anemia
SZT	Stammzelltransplantation
SCID	schwerer kombinierter Immundefekt
sog.	sogenannt
Tab	Tabelle

TBI	Total Body Irritation
u	unrelated
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
UKM	Universitätsklinikum Münster
VOD	Veno occlusive Syndrom
VSAA	very severe aplastic anemia
y	year
WAS	Wiskott- Aldrich-Syndrome
WG	Wechselgebiss
WHO	World Health Organization
XLP	X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung
z.B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung

Die Stammzelltransplantation findet als Therapieform bei den malignen Erkrankungen Anwendung, wenn konventionelle Behandlungsmöglichkeiten in prognostischen Hochrisikosituationen keine ausreichende kurative Chance beinhalten. Das hämatopoetische System des erkrankten Patienten wird durch Chemotherapie und/ oder Bestrahlung vollständig eliminiert und durch gesunde Stammzellen ersetzt (44).

Hochdosischemotherapie und Ganzkörperbestrahlung finden Anwendung in der Konditionierung von Patienten, die mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden und gehen mit Risiken und Nebenwirkungen einher.

Unterteilen kann man diese in akute und langfristige Nebenwirkungen:

Als akute Nebenwirkungen kann eine Mukositis in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, die in ihrer stärksten Ausprägung lebensbedrohlich sein kann.

Eine Graft-versus-Host Erkrankung tritt bei ca. 50% der Patienten auf und ist in stärkster Ausprägung die führende nicht-maligne Todesursache (24).

Auch infektiöse Foci, die vor einer SZT nicht ausreichend therapiert werden, stellen ein Komplikationsrisiko während der Behandlung dar.

Auch auf die Zähne sowie die Schleimhäute wirken sich Chemo- und Strahlentherapie aus, die als Konditionierung vor einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt werden. Als Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie können bei Langzeitüberlebenden ein verändertes Zahnwachstums und eine veränderte Zahnentwicklung auftreten. Bei Kindern unter zwölf Jahren bei Transplantation ist das Risiko dentaler Fehlbildungen erhöht. Beobachtet werden Veränderungen der Zahngröße, der Zahnform, der Zahndurchbruchszeiten und ein verändertes skelettales Wachstum der Kiefer. Die gestörte Zahnentwicklung manifestiert sich in einer verminderten Größe der Zahnkrone, verkürzten und konischen Wurzeln, Mikroodontie und sogar einer Agenesie der Zähne.

Ebenso kann es zu einem verzögerten Zahnwechsel aufgrund von Zahndurchbruchsstörungen kommen (66, 111).



Daten über den Zahnstatus von gesunden Kindern und Jugendlichen liegen durch die vierte Mundgesundheitsstudie (DMS IV) aus dem Jahr 2005 vor, aber ob und wie sich der Zahnstatus bei Patienten verändert, die im früheren Alter eine SZT erhalten haben, ist nicht bekannt.

Um abzuschätzen, ob und welche Langzeitschäden durch eine SZT im Kindes- und Jugendalter, auftreten, und ob diese wie z.B. kariöse Läsionen zu verhindern wären, ist es notwendig den Zahn- und Schleimhautstatus dieser Patienten zu erheben sowie die Mundhygienemaßnahmen während und nach der Erkrankung zu kennen. Nur so kann man die Zahnpflege und die Zahngesundheit dieser Patienten langfristig optimieren.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Definition: Stammzelltransplantation**

Die Stammzelltransplantation findet als Therapieform bei den malignen Erkrankungen Anwendung, wenn konventionelle Behandlungsmöglichkeiten in prognostischen Hochrisikosituationen keine ausreichende kurative Chance bieten. Das hämatopoetische System des erkrankten Patienten wird durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung vollständig eliminiert und durch gesunde Stammzellen ersetzt (44).

### **2.2 Formen der Stammzelltransplantation**

Entsprechend der Herkunft der Stammzellen unterscheidet man drei verschiedene Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation:

Die Stammzellen stammen vom Patienten selbst (autologe Stammzelltransplantation) oder von einer anderen Person (allogene Stammzelltransplantation). Bei der allogenen Transplantation werden genetisch nicht identische aber möglichst immunologisch ähnliche (nach HLA-Typisierung) Stammzellen von Fremd- oder Familienspendern transplantiert. Im Idealfall treten als Spender die Geschwister der Erkrankten auf. Diese eignen sich in etwa 25% der Fälle (10).

Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit der syngenen Transplantation. Dabei werden genetisch identischen Stammzellen durch die Spende eines eineiigen Zwillinges gewonnen (82).

Die Gewinnung, der durch den Oberflächenmarker CD34 gekennzeichneten Stammzellen, kann durch Entnahme von Knochenmark (Knochenmarksaspiration) erfolgen oder durch die Sammlung von Stammzellen aus dem peripheren Blut (44). Diese werden durch den Granulozyten-stimulierenden-Faktor mobilisiert und durch Leukapherese gewonnen (45).

### **2.3 Ablauf der allogenen Stammzelltransplantation**

Die Stammzelltransplantation selbst besteht aus der Konditionierung und der Transplantation. Die Vorbereitung des Patienten für die Stammzelltransplantation wird als Konditionierung bezeichnet. Diese unterscheidet sich je nach Art der Erkrankung und Art der Stammzelltransplantation. In dieser Zeit erhält der Patient eine

Hochdosischemotherapie über 4-7 Tage eventuell auch in Kombination mit einer Ganzkörperstrahlentherapie. Das Ziel der aggressiven Chemo (-Strahlen)-Therapie ist die residuelle maligne Grunderkrankung des Patienten zu eliminieren. Dabei wird auch das körpereigene hämatopoetische System irreversibel geschädigt und muss ausgetauscht werden. Dieses wird anschließend durch gesunde Stammzellen eines HLA-identischen Spenders ersetzt (21).

Der Ablauf der Stammzelltransplantation lässt sich in vier Phasen einteilen:

1. Konditionierung
2. Transplantation
3. Aplasie
4. Restitution

### **2.3.1 Konditionierung**

Um den Erfolg einer Stammzelltransplantation, d.h. die Elimination eines malignen Zellklons, zu gewährleisten, muss das körpereigene Knochenmark vollständig eliminiert werden. Als Konditionierung hat sich neben einer hochdosierten Chemotherapie die Ganzkörperbestrahlung (TBI) durchgesetzt, welche in der Regel ausschließlich bei bestimmten malignen Erkrankungen angewandt wird (36). Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Wachstum, auf die endokrine Organe, die Fruchtbarkeit und das Risiko zur Entwicklung von Zweitumoren findet die TBI im Kindesalter nur Anwendung bei wenigen Erkrankungen, so zum Beispiel bei einem Rezidiv der akuten lymphatischen Leukämie (108).

Die Ganzkörperbestrahlung wird in der Regel fraktioniert durchgeführt und besteht meist aus zwei Applikationen pro Tag (morgens und abends) an vier aufeinander folgenden Tagen. Die Gesamtdosis beträgt 12 Gray.

### **2.3.2 Transplantation**

Die gewonnenen Stammzellen werden dem Patienten intravenös infundiert. Der Empfänger erhält das gesamte Knochenmark des Spenders oder lediglich aufgereinigte Stammzellfraktionen (108).

Ist eine Transplantation erfolgreich, kommt es nach ca. 14 Tagen zu einer Repopulation des Knochenmarks des Patienten durch die Stammzellen des HLA-identischen Spenders (58).

### **2.3.3 Phase der Aplasie**

An die Phase der Konditionierung und der Transplantation schließt sich die Phase der Aplasie an, in der sich die infundierten Stammzellen teilen. Diese teilen sich in Tochterstammzellen und Progenitorzellen (108). Von Letzteren stammen alle zellulären Bestandteile des Blutes ab.

Die Phase der Aplasie ist mit vielen Komplikationen verbunden, da der Patient aufgrund der Zerstörung des Knochenmarks und der Konditionierung keine Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten bilden kann. Nach 14 bis 28 Tagen nach Transplantation ist mit einem Leukozyten- Engraftment zu rechnen. Die Bildung von Thrombozyten und Erythrozyten tritt deutlich verzögert ein und dauert bis zu mehreren Wochen. Der Patient ist in diesem Zeitraum der ersten Wochen extrem infektionsgefährdet und wird prophylaktisch mit Medikamenten gegen Bakterien, Viren und Pilze behandelt. Seine Unterbringung erfolgt in einem Raum mit Keimabschirmung durch Luftfilterung (6).

### **2.3.4 Restitution**

Ziel der Therapie ist die Restitution der maligne veränderten Hämatopoese. Dieses Ziel kann durch eine allogene Stammzelltransplantation erreicht werden. Die Stammzellen des Spenders führen dann zu einer Hämatopoese und Lymphogenese.

Am Ende der Stammzelltransplantation steht die Phase der Regeneration (36). Die immunologische Rekonstitution ist abhängig von der Art der Transplantation und ist bei der autologen Transplantation nach ca. drei Monaten, bei der allogenen Stammzelltransplantation nach ca. 9-12 Monaten abgeschlossen (89).

Das Normalniveau des Zellgehaltes des Knochenmarks wird schrittweise erreicht. Mit einer Beeinträchtigung ist jedoch für die nächsten 1-2 Jahre zu rechnen (45). Durch verschiedene Kompensationsmechanismen kommt es langfristig zu einer Erholung des Knochenmarks. Es bleibt jedoch eine langzeitige Beeinträchtigung der Knochenmarksreserve bestehen (27).

## **2.4 Indikation für allogene Stammzelltransplantation**

Die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation sind prognostische Hochrisikosituationen. Als Hauptindikationen für eine allogene Stammzelltransplantation gelten vor allem die akuten Leukämien, in der Regel nach Rückfällen nach Erstbehandlung.

Neben den bösartigen Erkrankungen wird die allogene Stammzelltransplantation auch zur Behandlung genetischer Defekte eingesetzt. Stoffwechselerkrankungen, Speicherkrankheiten, genetische Erkrankungen des Immunsystems und Störungen der Blutbildung sind ebenfalls als Indikationen zu nennen (6).

**Tabelle 1: Die häufigsten Indikationen für allogene Stammzelltransplantation im Kindesalter (6)**

<b>Erkrankungen</b>	
<b>Maligne Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akute lymphoblastische Leukämie (ALL)</li> <li>- akute myeloische Leukämie (AML)</li> <li>- chronische myeloische Leukämie (CML)</li> <li>- myelodysplastisches Syndrom (MDS)</li> <li>- Lymphome</li> <li>- multiples Myelom</li> </ul>
<b>Erworbene nicht-maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- refraktäre Anämie</li> <li>- aplastische Anämie</li> </ul>
<b>Genetische Erkrankungen des blutbildenden Systems</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fanconi-Anämie</li> <li>- Thalassämie (Major Form)</li> </ul>
<b>Genetische Erkrankungen des Immunsystems</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)</li> <li>- Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)</li> <li>- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)</li> <li>- X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP)</li> <li>- Shwachmann-Diamond-Syndrom</li> <li>- Langerhans-Zell-Histiozytose</li> </ul>
<b>Genetische Stoffwechselerkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adrenoleukodystrophie</li> <li>- Mukopolysaccharidose</li> <li>- Morbus Farber</li> </ul>

## **2.5 Einteilung der Erkrankungen**

### **2.5.1. Maligne Erkrankungen**

#### **2.5.1.1 Leukämien**

Leukämie ist ein Sammelbegriff für Reifungsstörungen von Leukozyten und zeichnet sich durch eine vermehrte Bildung weißer Blutkörperchen (Leukozyten) aus. Leukämie tritt bei Kindern und Erwachsenen auf, ist aber bei Kindern mit ca. 35% die häufigste

bösartige Erkrankung aller Krebserkrankungen dieser Altersgruppe.

Die Leukämien lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen:

Akute und chronische Leukämien. Diese können wiederum in eine lymphatische und eine myeloische Form unterteilt werden.

Die akuten Leukämien verlaufen meist aggressiv und werden durch ein Knochenmarkversagen charakterisiert, das auf eine Akkumulation von Blasten zurückzuführen ist. Unbehandelt verlaufen die akuten Leukämien meist letal.

Im Kindesalter überwiegen die akuten Leukämien. In 80% der Fälle liegt eine akute lymphatische Leukämie (ALL), bei 15% eine akute myeloische Leukämie (AML) vor (44,59).

Die Indikation zu einer Stammzelltransplantation liegt dann vor, wenn bei alleiniger Chemotherapie keine Heilung eintritt. In erster Remission ist eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation von HLA-identischen Familien- oder Fremd Spendern selten gegeben.

Eine wichtige therapeutische Komponente der allogenen Stammzelltransplantation ist die ausgelöste immunologische Reaktion der transplantierten Spenderlymphozyten gegen verbliebene Leukämiezellen. Diese Reaktion fehlt bei einer autologen Stammzelltransplantation. Aus diesem Grund wird die autologe Stammzelltransplantation in der Therapie akuter Leukämien im Kindesalter nicht eingesetzt (59).

#### **2.5.1.1.1 Akute lymphatische Leukämien (ALL)**

Die Entstehung einer ALL ist auf eine unkontrollierte Vermehrung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark zurückzuführen. Gesundes Knochenmark wird durch unreife lymphatische Blasten ersetzt, wodurch es nach und nach zu einer Zytopenie aller drei Zellreihen (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie) kommt. Des Weiteren folgt eine Infiltration der lymphatischen und extralymphatischen Organe durch lymphatische Blasten (103).

Die mediane Überlebenszeit liegt bei einer unbehandelten akuten lymphatischen

Leukämie bei circa vier Monaten. Durch den Einsatz von Chemotherapie kann bei fast alle Patienten eine komplette Remission erreicht werden und eine Langzeitremission bzw. Heilung bei über 80% der Patienten (102).

#### **2.5.1.1.2 Akute myeloische Leukämien (AML)**

Bei einer akuten myeloischen Leukämie sind zwei Formen zu unterscheiden: eine de novo-AML und eine sekundäre AML. Die Formen weisen Unterschiede in ihrer Biologie der Erkrankung und dem Ansprechen auf eine Therapie auf. Bei einer de novo-AML tritt die Erkrankung primär auf, d.h. sie hat sich im Gegensatz zu der sekundären AML nicht aus einer bestehenden Erkrankung weiter entwickelt. Eine AML wird als sekundär bezeichnet, wenn eine hämatologische Erkrankung z.B. ein myelodysplastisches Syndrom ursächlich ist. Auch kann als Auslöser der sekundären AML eine Strahlen- oder Zytostatika-Exposition vorausgegangen sein.

Eine sekundäre AML weist im Gegensatz zu einer de novo-AML ein schlechteres Ansprechen auf eine Therapie auf und ist daher prognostisch ungünstiger (17). Beiden Formen der akuten myeloischen Leukämie liegt eine maligne Transformation hämatopoetischer Stammzellen zu Grunde. Es kommt zu einem Verlust der Differenzierfähigkeit; die Fähigkeit zur Proliferation und zur Teilung bleibt jedoch erhalten. Die fortschreitende Anhäufung leukämischer Blasten führt zur Verdrängung und Hemmung der Blutbildung sowie zu einer eingeschränkten hämatopoetischen Funktionsfähigkeit mit Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie (103).

Bei den akuten myeloischen Leukämien weist die Therapie mit allogenen Stammzelltransplantation das geringste Rezidivrisiko auf. Sie kommt zum Einsatz in Rückfallsituationen sowie in Hochrisikosituationen, wenn die individuelle Aussicht des betroffenen Patienten auf Heilung unter 20% liegt (23).

#### **2.5.1.1.3 Chronische Leukämien**

Die chronischen myeloischen Leukämien (CML) machen mit 2-5% nur einen geringen Prozentsatz der Leukämien bei Kindern aus und zeichnen sich durch einen schleichenden Verlauf aus und können lange Zeit unentdeckt bleiben (36).

Die kurative Therapie der chronischen myeloischen Leukämien ist eine allogene Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation (10).



Unter der Behandlung mit Thyrosin-Kinase-Inhibitoren z.B. Imatinib, lässt sich jedoch eine längerfristige Remission erzielen, sodass die Indikationsstellung sich zeitlich weiter nach hinten verschieben lässt. Ob ganz auf eine Transplantation verzichtet werden kann, ist derzeit noch ungeklärt (19, 93).

Die chronischen lymphatischen Leukämien (CLL) treten überwiegend im höheren Lebensalter auf und werden daher hier nicht besprochen.

#### **2.5.1.1.4 Hybride Leukämie**

Die Hybride Leukämie ist eine seltene Form der Leukämie-Erkrankung bei der gleichzeitig myeloische und lymphatische Zellen beteiligt sind (91).

#### **2.5.1.2 Myelodysplastisches Syndrom (MDS)**

Unter dem Begriff des myelodysplastisches Syndroms werden eine Gruppe heterogener Erkrankungen zusammengefasst, bei denen ein zunehmendes Versagen des Knochenmarks mit quantitativer und qualitativer Anomalie aller drei myeloischer Zellreihen auftritt. Kennzeichnend ist die ineffektive Hämatopoese und die Gefahr eine akute myeloische Leukämie (AML) zu entwickeln (87).

In 80% der Fälle ist keine Ursache für ein MDS erkennbar („de-novo-MDS“), in 20% spricht man von einem sekundären MDS. Mögliche Ursachen für die Auslösung eines sekundären MDS sind ionisierende Strahlen, Chemotherapeutika, Benzol oder auch Insektizide (9, 102).

**Tabelle 2: Die Einteilung der myelodysplastischen Syndrome erfolgt nach Vorgaben der WHO von 1997 (102)**

WHO-Subtyp	Blastenanteil	Blastenanteil	
	Blut	Knochenmark	Weitere Veränderungen
<b>Refraktäre Anämie (RA)</b>	=/< 1%	< 5%	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasien)
<b>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)</b>	=/< 1%	< 5%	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasie, >15% Ringsideroblasten im KM)
<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)</b>	=/< 1%	< 5%	Mindestens bilineäre Dysplasie
<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)</b>	=/< 1%	< 5%	Mindestens bilineäre Dysplasie, >15% Ringsideroblasten im KM
<b>Refraktäre Zytopenie mit Blastenüberschuss 1 (RAEB-1)</b>	< 5%	5-9%	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, keine Auer-Stäbchen
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss 2 (RAEB-2)</b>	5-19%	10-19%	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, evtl. Auer-Stäbchen
<b>5q-Syndrom</b>	< 5%	< 5%	Isolierter 5q-Defekt
<b>Unklassifiziertes MDS (MDS-U)</b>	=/< 1%	< 5%	Passt nicht in andere Kategorien

Die Therapie der Wahl bei Patienten unter 50 Jahren mit einem Hochrisiko-MDS ist die allogene Stammzelltransplantation (12). Gute Heilungschancen bestehen bei Patienten, die mit einer allogenen Stammzelltransplantation von Geschwisterspendern therapiert werden (10).

### **2.5.1.3 Lymphome**

Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems und machen 3% aller Krebserkrankungen weltweit aus.

Man unterscheidet Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin Lymphome (NHL), wobei HL maligne B-Zell Tumore sind, erkennbar an der Anwesenheit von Reed-Sternberg-Zellen, und NHL ihren Ursprung in B-oder T-Zellen haben können (67,49). Patienten, die im Kindesalter an Non-Hodgkin-Lymphomen und Morbus Hodgkin erkranken, können mit großer Wahrscheinlichkeit mit Radio-(Chemo-)Therapie geheilt werden. Zeigt eine konventionelle Radio-(Chemo)-Therapie keinen Erfolg oder tritt ein Rezidiv auf, gilt dies als Indikation für eine Stammzelltransplantation (30).

### **2.3.1.4 Multiples Myelom**

Das multiple Myelom, auch als Plasmozytom bezeichnet, ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks und ist gekennzeichnet durch eine maligne Neoplasie der Plasmazellen und macht etwa 10% der hämatologischen Malignitäten aus. Durch die Stammzelltransplantation und die Einführung neuer Medikamente sind die Überlebensraten der Patienten deutlich gestiegen. Kinder sind in der Regel nicht betroffen (101, 8, 79).

## **2.5.2 Erworbene nicht-maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems**

### **2.5.2.1 Refraktäre Anämie**

Die refraktäre Anämie ist eine Form des myelodysplastischen Syndroms. Als Ursache ist eine gestörte Proliferation und pathologische, sowie morphologische Veränderung der Erythroblasten zu nennen (109).

### **2.5.2.2 Aplastische Anämie**

Die aplastische Anämie ist eine klonale Erkrankung der Stammzellen, charakterisiert durch eine Panzytoanämie des peripheren Blutes und hypozellularem Knochenmark. In den meisten Fällen liegt der Ursprung der Erkrankung in einer T-Zell-vermittelten Autoimmunreaktion, in seltenen Fällen können Bestrahlung, Medikamente oder Virusinfektionen ursächlich sein.

Die Einteilung der aplastischen Anämien erfolgt nach Schweregraden (74).

- MAA: moderate aplastic anemia
- SAA: severe aplastic anemia
- VSAA: very severe aplastic anemia

Die Einteilung richtet nach folgenden Zelltypen:

**Tabelle 3: Einteilung der aplastischen Anämien**

Zelllinien	MAA	SAA	VSAA
<b>Granulozyten</b>	<1.0 Giga/l	<0,5 Giga/l	<0,2 Giga/l
<b>Thrombozyten</b>	<50,0 Giga/l	<20,0 Giga/l	<20 Giga/l
<b>Retikulozyten</b>	<60,0 Giga/l	<20,0 Giga/l	<20 Giga/l

Vorrangig erkranken Kinder, junge Erwachsene und Menschen über 60 Jahren. Als Symptome treten Müdigkeit, durch Anämie verursachte Blässe der Haut, Infektionen aufgrund der Neutropenie sowie spontane Blutungen induziert durch die vorhandene Thrombozytopenie auf. Die Therapie der Wahl ist bei Kindern und jungen Erwachsenen die allogene Stammzelltransplantation mit möglichst HLA-identischen Spendern. Alternativ kann der Versuch einer immunsuppressiven Therapie mit gegen T-Zell gerichteten Medikamenten unternommen werden (31,54).

### 2.5.3 Genetische Erkrankungen des blutbildenden Systems

Diese Erkrankungen gehen mit einer verminderten oder pathologisch veränderten Synthese des Hämoglobins bzw. einer gestörten Hämatopoese einher. Dazu zählen die Thalassämie sowie die Fanconi-Anämie.

#### 2.5.3.1 Thalassämie

Bei der Thalassämie handelt es sich um eine Erkrankung, die durch eine quantitative Störung der Hämoglobinsynthese gekennzeichnet wird. Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv und lässt sich in zwei Formern unterteilen: die Alpha- und die Beta-Thalassämie. Die Alpha-Thalassämie tritt eher in Mittelmeergebieten, in Asien und Afrika aus. Die Beta-Thalassämie ist in Südostasien verbreitet (78).

Die Thalassämie major, die auch als klassische Mittelmeeranämie bezeichnet wird, ist durch eine Anämie gekennzeichnet und mit einer ineffektiven Erythropoese verbunden. Es kommt zu einer Störung des Eisenhaushaltes mit folgender Eisenüberladung (32).

### **2.5.3.2 Fanconi-Anämie**

Bei der Fanconi-Anämie handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einer Funktionsstörung des Knochenmarks einhergeht. Diese angeborene Funktionsstörung führt zu einer Anämie, einer Leukozytopenie und Thrombozytopenie. Zu den typischen Merkmalen der Fanconi-Anämie zählen kardiale und renale Fehlbildungen sowie Fehlbildungen der Extremitäten und eine Pigmentanomalie (82).

## **2.4.5 Genetische Erkrankungen des Immunsystems**

### **2.5.4.1 Schwerer kombinierter Immundefekt**

Als schwerer kombinierter Immundefekt wird eine seltene Erkrankung des Immunsystems bezeichnet, die bei Kindern mit einer schweren hochgradigen Infektanfälligkeit einhergeht. Immunologische Studien zeigen eine Hypogammaglobulinämie sowie eine verringerte Anzahl an T-Zellen (80).

Eine Stammzelltransplantation im frühen Kindesalter weist die höchsten Langzeitüberlebensraten auf und gilt daher als Therapie der Wahl bei SCID - Patienten (88).

### **2.5.4.2 Wiskott-Aldrich-Syndrom**

Das Wiskott-Aldrich Syndrom ist eine x-chromosomal vererbte Erkrankung, die klinisch durch eine Thrombozytopenie, blutiger Diarrhö und rezidivierende Infekte charakterisiert wird (93). Ursächlich für diese Erkrankung ist eine Mutation des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins, das für ein Protein des Zytoplasmas codiert und vielfältige Aufgaben hat. Es handelt sich um ein Signalmolekül und ist verantwortlich für die angeborene Immunität, die Zellmotilität und den Schutz vor Autoimmunerkrankungen (97).

#### **2.5.4.3 Hämophagozytische Lymphohistiozytose**

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose, abgekürzt HLH, ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Immunsystems, gekennzeichnet durch eine massive Infiltration verschiedener Organe durch aktivierte Lymphozyten und Makrophagen.

Als Therapie ist eine allogene Stammzelltransplantation indiziert (82, 83).

#### **2.5.4.4 X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung**

Die x-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung ist eine Erbkrankheit, die durch ein klinisches Trias charakterisiert wird: erhöhte Anfälligkeit für eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, Dysgammaglobulinämie und Entwicklung von Lymphomen (94).

Derzeit ist die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Behandlungsform (60).

#### **2.5.4.5 Shwachman-Diamond-Syndrom**

Das Shwachman-Diamond Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einem Knochenmarksversagen einhergeht. Assoziiert ist sie weiterhin mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit daraus resultierender Malabsorption und Malnutrition. Skelettveränderungen wie Verkürzung der Rippen und Klinodaktylie treten auf und führen zu Minderwuchs.

Bei dieser Erkrankung ist eine Prädisposition für Leukämie-Erkrankungen, vorrangig für die akute myeloische Leukämie sowie eine Prädisposition für das myelodysplastische Syndrom nachgewiesen. Knochenmarksversagen manifestiert sich typischerweise in einer Neutropenie. Anämien, Thrombozytopenien oder aplastische Anämien können sich ebenfalls entwickeln (104, 98, 18, 97).

#### **2.5.4.6 Langerhans-Zell-Histiozytose**

Die Langerhans-Zell-Histiozytose ist eine seltene Erkrankung unbekannter Pathogenese. Es kommen drei bis fünf Fälle auf eine Millionen Kinder im Alter von 0-14 Jahren (72). Ätiologisch ist die Langerhans-Zell-Histiozytose vermutlich eine Dysfunktion des Immunsystems (38).

Sie wird charakterisiert durch eine intensive und abnormale Proliferation von Knochenmark-abgeleiteten Histozyten (Langerhans-Zellen). Die Erkrankung kann systemisch oder lokal auftreten und dabei Knochen, Haut, Mukosa und innere Organe betreffen.

Zu unterscheiden sind drei klinische Manifestationen:

Letterer-Siwe-Erkrankung (subakute oder akute disseminierte Form), Hand-Schüller-Christian Erkrankung (disseminierte chronische Form) und das eosinophile Granulom (lokalisierte chronische Form).

Die orale Manifestation der Langerhans-Zell-Histiozytose zeigt einzelne oder multiple Läsionen des Alveolarknochens, Entzündungen der Gingiva, gingivale Blutungen, Nekrosen, Zahnschmerzen, Hypermobilität der Zähne und vorzeitiger Zahnverlust. Der Zahnarzt nimmt bei dieser Erkrankung eine wichtige Position ein, da die orale Manifestation die ersten Symptome für eine LCH sein können (65, 75).

## **2.5.5 Genetische Stoffwechselerkrankungen**

### **2.5.5.1 Adrenoleukodystrophie**

Die Adrenoleukodystrophie ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit, die meist männliche Individuen betrifft und nach und nach zu einem neurologischen Verfall führt (13). Ursache ist eine Mutation des ABCD1 Genes, das für ein Protein der peroxisomalen Membran codiert. Durch diesen Defekt kommt es zu einer Anhäufung nicht abgebauter Fettsäuren in den Nebennieren sowie in der weißen Gehirns substanz (26). Das Fortschreiten der Erkrankungen kann durch den Einsatz einer allogenen Stammzelltransplantation aufgehalten werden (14).

### **2.5.5.2 Mukopolysaccharidose**

Die Mukopolysaccharidose gehört zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Der Erkrankung liegt ein genetischer Defekt zugrunde, der zum Fehlen oder einem ernsten Mangel an einer der lysosomalen Hydrolase führt, die für den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG) verantwortlich ist. Die unvollständig abgebauten GAG akkumulieren in Lysosomen und führen zu Dysfunktionen in Zellen, Gewebe und Organen (55).

### **2.5.5.3 Morbus Farber**

Morbus Farber oder auch als disseminierte Lipogranulomatose bezeichnet ist eine seltene Erberkrankung mit Störung des Fettstoffwechsels, die auf einen Defekt im Abbau von Ceramiden zurückgeht (73). Sie zählt wie auch die Mukopolysaccharidose zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Als Symptome treten Anomalien des Kehlkopfes, Schwellung der Gelenke, periartikuläre subkutane Knotenbildung und eine verzögerte psychomotorische Entwicklung auf (29).

## **2.6 Allgemeine Komplikationen allogener Stammzelltransplantation**

Eine allogene Stammzelltherapie ist mit erheblichen Komplikationen verbunden. Diese werden in frühe und späte Komplikationen unterteilt.

Treten die Komplikationen vor 100 Tagen nach SZT auf spricht man von frühen, nach 100 Tagen nach SZT von späten Komplikationen.

### **2.6.1 Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD)**

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist die akute und chronische Graft-versus-host-Erkrankung (36). Die Graft-versus-Host-Disease ist neben Rezidiven und Infektionen die häufigste auftretende Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation. Sie tritt bei ca. 50% der Patienten auf und ist in ihrer schwersten Verlaufsform die führende nicht maligne Todesursache. Die Inzidenz und der Schweregrad der GVHD hängen vom Grad der Diskrepanz der Major Histocompatibility Antigene des Spenders und des Empfängers ab, der Art der Stammzellengewinnung und der Art der Konditionierung.

Die Unterteilung in eine akute und eine chronische Form erfolgt je nach Zeitpunkt des Auftretens (+/- 100 Tage nach Stammzelltransplantation) und nach der klinischen Manifestation (24, 41).

#### **2.6.1.1 Manifestation einer akuten Graft-versus-Host-Disease (aGVHD)**

Eine akute Graft-versus Host Erkrankung tritt bei 17-78% aller Patienten auf, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Eine schwere aGVHD resultiert in einer hohen Morbidität und Mortalität. Eine akute GVHD betrifft typischerweise den Intestinaltrakt, die Haut, und/oder die Leber. Bei einer intestinalen aGVHD können



auch nicht-spezifische Symptome auftreten: Übelkeit und Erbrechen, abdominale Krämpfe, Anorexie und Diarrhö (1, 33).

#### **2.6.1.2 Manifestation einer chronische Graft-versus-Host-Disease**

Tritt nach 100 Tagen nach Stammzelltransplantation eine Graft-versus-Host Reaktion auf, spricht man von einer chronischen Graft-versus-Host-Disease (cGVHD). Eine chronische Graft-versus-Host-Reaktion tritt bei ca. 15-20% der Patienten im Kindesalter auf (30). Die genaue Pathophysiologie der cGVHD ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass es sich um eine T(B)-Zell vermittelte Abstoßungsreaktion handelt (47).

Die cGVHD wird klassifiziert in eine limitierte und eine komplexe Form. Die Einteilung ist abhängig von der Anzahl der beteiligten Organe und des Schweregrades der Erkrankung. Laut Definition zeigt eine limitierte cGVHD eine 50%ige Hautmanifestation und es kann eine Dysfunktion der Leber auftreten. Bei der limitierten Form wird keine systemische Immunsuppression benötigt.

Die komplexe cGVHD manifestiert sich auf der Haut, in der Mundhöhle und der Leber. Im Rahmen einer cGVHD können verschiedene Komplikationen auftreten, dazu gehören u.a. eine Arthritis, Malabsorption, Sklerodermie, Hepatitis, Sicca-Syndrom, Lungenerkrankungen und ein Lichen planus (47).

#### **2.6.2 Infektionen**

Unabhängig von der Vorbehandlung tritt bei einer allogenen (wie auch bei autologer) Stammzelltransplantation eine iatrogen induzierte Immundefizienz auf.

In der ersten Woche bis Monaten nach der Stammzelltransplantation ist der Patient durch einen hochgradigen Mangel an Leukozyten stark infektionsgefährdet. Bei einem unkomplizierten Verlauf der Stammzelltransplantation hält das erhöhte Infektionsrisiko gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen ca. ein Jahr an. Vor allem Candida spezies sind für einen Großteil oraler Pilzinfektionen verantwortlich.

Um das Infektionsrisiko möglichst gering zu halten, werden die Patienten isoliert und prophylaktisch mit antibiotischen, virustatischen und antimykotischen Medikamenten behandelt. Trotz fortschrittlicher Therapiemöglichkeiten bleiben infektiöse Komplikationen die Haupttodesursache (7, 2, 15).

## **2.6.3 Andere frühe Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation**

### **2.6.3.1 Transplantatversagen**

Ein Transplantatversagen, vor allem das Auftreten einer aplastischen Anämie, zählt zu den Komplikationen, die in der frühen Phase nach SZT auftreten können. Lag als Grunderkrankung eine aplastische Anämie vor oder wenn eine T-Zell-Depletion des Spendermarkes zur Verhütung einer cGVHD durchgeführt wurde, ist das Risiko des Transplantatversagens erhöht (44). Ebenso kann eine HLA-Differenz ursächlich für ein Transplantatversagen sein (62).

### **2.6.3.2 Hämorrhagische Zystitis**

Die hämorrhagische Zystitis ist eine toxische und oft lebensbedrohliche Komplikation nach Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid (107). Als Symptome treten Hämaturie, andauernder Harndrang und Spasmen der Blase auf (64).

### **2.6.3.3 Venenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease (VOD))**

Die Venenverschlusskrankheit ist eine weitere Komplikation, die für den betroffenen Patienten lebensbedrohlich werden kann (119, 95). Verursacht wird diese gefürchtete Komplikation durch die Radio- und Chemotherapie und ist mit einer hohen Morbidität und auch Mortalität verbunden. Die fibröse Obliteration der kleinen Lebergefäße führt u.a. zu Hyperbilirubinämie, schmerzhafter Hepatomegalie und Aszitis (63).

## **2.6.4 Andere späte Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation**

Jenseits von 100 Tagen nach SZT werden auftretende Komplikationen als späte Komplikationen angesehen.

Die Gefahr von Infektionen dauert an. Zu nennen sind der Varicella-Zoster-Virus sowie kapseltragende Bakterien, die bedrohliche Infektionen verursachen können.

Unabhängig vom Auftreten einer cGVHD kann es zu chronischen Lungenerkrankungen kommen.

Autoimmunerkrankungen zählen ebenso zu den Langzeitkomplikationen einer SZT.

Ein Rückfall der Grunderkrankung ist gefürchtet. Beim Auftreten eines Rezidivs ist die Überlebensprognose sehr ernst, u.U. kann eine erneute SZT erwogen werden (53). Nach erneuter Transplantation steigt das Risiko und ebenso die Schwere der Posttransplantations-Komplikationen. Die höchsten Überlebensraten sind bei den Patienten gegeben, die nach SZT eine lange Remission zeigen oder sich bei der zweiten SZT in Remission befinden (69).

Langzeitwirkungen der Konditionierung können Spätfolgen verschiedener Organe und Organsystems verursachen. Das endokrine System ist besonders gefährdet. Durch den teilweisen oder vollständigen Ausfall der hypothalamischen - hypophysären Achse kann es u.a. zu einer Hypothyreose kommen. Wachstumsstörungen und ein verzögerter Eintritt in die Pubertät können als Nebenwirkungen einer SZT auftreten (36).

Durch Ganzkörperbestrahlung besteht die Möglichkeit einer Schädigung der Gonaden, welche zu einer Unfruchtbarkeit führen kann (4). Eine Bestrahlung der Linse begünstigt die Bildung eines Kataraktes. Ebenfalls ist das Auftreten von Sekundärmalignomen gefürchtet, besonders wenn diese auf der Haut lokalisiert sind (114, 44, 105).

## **2.7 Orale Komplikationen allogener Stammzelltransplantationen**

Die Stammzelltransplantation ist aufgrund der aggressiven Konditionierung mit erheblichen Komplikationen behaftet.

Gerade orale Komplikationen sind ein signifikanter Grund für die Morbidität und die mögliche Mortalität bei Kindern, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben.

Orale Komplikationen können in allen Phasen der Stammzelltransplantation auftreten und sich negativ auf die Genesung des Patienten auswirken (66, 68).

### **2.7.1 Mukositis**

Eine Mukositis ist definiert als entzündliche und/ oder ulzerierende Läsion der Mundhöhle und/ oder des Verdauungstraktes. Infektiöse Erkrankungen, Immunsuppression und Medikamenten können ursächlich sein.

Orale und gastrointestinale Mukositis aufgrund von Krebstherapien wie Hochdosischemotherapie und/ oder Radiotherapie sind ein wichtiges klinisches

Problem. Die dadurch verursachten oralen Schmerzen führen häufig zur Notwendigkeit der Sondenernährung und Medikation mit starken schmerzstillenden Medikamenten, wie Opioiden. Die ersten Symptome einer Mukositis treten normalerweise 7-10 Tagen nach Beginn der Chemotherapie auf und können unterschiedliche Schweregrade aufweisen (86, 25).

Die Einteilung des Schweregrades der Mukositis kann verschieden erfolgen:

- 1) Einteilung der Mukositis nach Richtlinien der WHO
- 2) Einteilung der Mukositis nach der National Cancer Institute, die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)

Die Einteilung der Mukositis erfolgt in Münster nach der CTCAE.

**Tabelle 4: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (16)**

<b>Schweregrad</b>	<b>Klinische Manifestation</b>
<b>Grade 1</b>	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicate
<b>Grade 2</b>	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated
<b>Grade 3</b>	Severe pain; interfering with oral intake
<b>Grade 4</b>	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
<b>Grade 5</b>	Death

### **2.7.2 Orale Manifestation einer akuten Graft-versus-Host-Disease**

Bei allogenen Stammzelltransplantation kann es in der Posttransplantationsphase zu einer aGVHD mit Befall der Schleimhaut und Speicheldrüsen kommen.

Die akute Graft-versus-Host Disease ist gekennzeichnet durch erythematöse Veränderungen, Ulzerationen und schmerzhaften Desquamation der oralen Schleimhaut (47).

### **2.7.3 Orale Manifestation einer chronischen Graft-versus-Host-Disease**

Eine cGVHD der Mundhöhle tritt bei 70% der Patienten, die eine periphere Stammzelltransplantation erhalten und bei 53% der Patienten, die eine Stammzelltransplantation aus dem Knochenmark erhalten auf. Die orale cGVHD manifestiert sich mit lichenoiden Veränderung, einer atrophierenden und ulzerierenden Mucosa, Geschmacksmissempfindungen und einem verminderten Speichelfluss. Ein verminderter Speichelfluss begünstigt die Entstehung von Karies und einer Superinfektion mit *Candida albicans*. Häufig treten bei Patienten, die eine cGVHD entwickeln, Missempfindungen und Schmerzen in der Mundhöhle auf, die zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führen und mit einem Gewichtsverlust einhergehen können. Die orale Manifestation der cGVHD tritt häufig auf und ist der Hauptgrund für den Verlust an Lebensqualität (48, 47).

Risikofaktoren für das Auftreten einer chronischen GVHD sind u.a. eine akute GVHD, ein erhöhtes Lebensalter von Empfänger oder Spender, Unterschiede bei den Gewebemerkmale von Spender und Empfänger (HLA Mismatch), Fremdspende, Spenderlymphozytengabe oder eine zweite Stammzelltransplantation. Ebenso ist bei Patienten mit der Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie oder des myelodysplastischen Syndroms sowie bei Patienten, die mit einer TBI therapiert wurden, das Risiko an einer chronischen GVHD zu erkranken signifikant erhöht (47).

### **2.7.4 Dentale Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation im Kindes- oder Jugendalter**

Hochdosischemotherapie und Ganzkörperbestrahlung finden Anwendung in der Konditionierung von Patienten, die mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden.

Als Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie können bei Langzeitüberlebenden ein verändertes Zahnwachstums und eine veränderte Zahnentwicklung auftreten. Bei Kindern unter 12 Jahre bei Transplantationsdatum ist das Risiko dentaler Fehlbildungen erhöht. Beobachtet werden Veränderungen der Zahngröße, der Zahnform, der Zahndurchbruchszeiten und ein verändertes skelettales Wachstum der Kiefer. Die gestörte Zahnentwicklung manifestiert sich in einer verminderten Größe der Zahnkrone, verkürzten und konischen Wurzeln, Mikrodontie und sogar einer Agenesie der Zähne.

Ebenso kann es zu einem verzögerter Zahnwechsel aufgrund von Zahndurchbruchsstörungen kommen, wobei am häufigsten die Eckzähne betroffen sind (66).

### **2.7.5 Entwicklungsstörungen der Zahnwurzel bleibender Zähne nach allogener Stammzelltransplantation**

Eine auftretende Spätfolge der Stammzelltransplantation ist eine fehlerhafte Wurzelentwicklung der bleibenden Zähne. Die Wurzelentwicklung der permanenten Zähne beginnt im Alter von drei Jahren (Mittlere Schneidezähne, 6-Jahr-Molar) und ist mit der Wurzelentwicklung des 12-Jahr-Molaren im Alter von 14-16 Jahren abgeschlossen. Bei vorhandenen Weisheitszähnen endet die Entwicklung der Zahnwurzel im Alter von 18-25 Jahren (5).

Eine Studie von Hölta et al. aus dem Jahr 2005 zeigt, dass bei 85% der Patienten, die mit einer TBI therapiert wurden, und bei 55% der Non-TBI-Gruppe ein verkürztes Wurzel-Kronen-Verhältnis auftrat.

Eine alleinige Hochdosischemotherapie zeigt einen schädigenden Effekt auf die zahn- und wurzelbildenden Zellen eines Zahnes. Eine zusätzliche TBI wirkt sich jedoch in noch größerem Maße schädigend auf die Entwicklung aus.

Je nach Alter bei Stammzelltransplantation und in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung vor Stammzelltransplantation zeigen sich an unterschiedlichen Zähnen Entwicklungsstörungen der Wurzeln. Entscheidend ist, wann welcher Zahn im Kiefer die Wurzelentwicklung durchläuft. Nach Abschluss der Wurzelentwicklung bei Stammzelltransplantation treten keine Entwicklungsstörungen mehr auf. In Abhängigkeit von der Art und der Dosis der Chemotherapeutika führen diese zu einem subletalen oder letalen Schaden der zahnbildenden Zellen. Da der Zahn, im Gegensatz zu skelettalen Strukturen, kein Remodeling mehr durchführen kann, kommt zu einer permanenten Fehlentwicklung der Wurzel oder anderer Strukturen des Zahnes.

Verkürzte Wurzeln erhöhen das Risiko von frühzeitigem Zahnverlust und führen zu einer verringerten Kieferknochenentwicklung mit verminderter vertikaler Höhe. Oft treten die Veränderungen der Kieferknochen symmetrisch auf und bleiben unentdeckt.

Probleme treten daher oft erst bei einer kieferorthopädischen Behandlung sowie bei

einer prothetischen Versorgung auf (42, 76).

### **2.7.6 Mineralisationsstörungen permanenter Zähne nach allogener Stammzelltransplantation**

Die Entwicklung und Mineralisation der Zähne beginnt im Uterus und erstreckt sich bis zu einem Alter von 14-15 Jahren mit dem Durchbruch der dritten Molaren. Chemo- und Strahlentherapie im Kindesalter nehmen Einfluss auf diese Entwicklung, welche sich u.a. durch Mineralisationsstörungen manifestieren. Je nach Zeitpunkt der Stammzelltransplantation können an unterschiedlichen Zähnen Strukturanomalien diagnostiziert werden (43).

Ursache ist eine Störung der Amelo- bzw. der Dentinogenese, die umschrieben oder generalisiert auftreten kann. Die klinische Manifestation zeigt punkt- oder grubchenförmige Vertiefungen bis hin zu Furchen. Liegt eine Störung der Dentinogenese vor, kann sich dies in einer verringerten Dentindicken äußern. Die dentalen Folgen stehen im Zusammenhang mit der Sensitivität der Zellen und der Dosis der Chemotherapeutika sowie der Radiotherapie (43, 20, 118).

**Tabelle 5: Mineralisationszeiten der permanenter Oberkieferzähne**  
(modifiziert nach Berkowitz, 1992) (5)

	<b>Beginn der Mineralisation</b>	<b>Kronenbildung abgeschlossen</b>	<b>Zahn- durchbruch</b>	<b>Wurzelbildung abgeschlossen</b>
<b>Mittlerer Schneidezahn</b>	3.-4.m	4.-5.y	7.-8.y	10.y
<b>Seitlicher Schneidezahn</b>	Bis 1.y	4.-5.y	8.-9.y	11.y
<b>Eckzahn</b>	4.-5.m	6.-7.y	11.-12.y	13.-15.y
<b>Erster Prämolare</b>	1,5.-1,75.y	5.-6.y	10.-11.y	13.-15.y
<b>Zweiter Prämolare</b>	2.-2,25.y	6.-7.y	10.-12.y	12.-14.y
<b>Erster Molar</b>	Geburt	2,5.-3.y	6.-7.y	9.-10.y
<b>Zweiter Molar</b>	2,5.-3.y	7.-8.y	12.-14.y	14.-16.y
<b>Dritter Molar</b>	7.-9.y	12.-16.y	17.30.y	18.-25.y

m= Month, y= year



**Tabelle 6: Mineralisationszeiten der bleibender Unterkieferzähne**  
(modifiziert nach Berkowitz, 1992) (5)

	<b>Beginn der Mineralisation</b>	<b>Kronenbildung abgeschlossen</b>	<b>Zahn- durchbruch</b>	<b>Wurzelbildung abgeschlossen</b>
<b>Mittlerer Schneidezahn</b>	3.-4.m	4.-5.y	6.-7.y	9.y
<b>Seitlicher Schneidezahn</b>	3.-4.m	4.-5.y	7.-8.y	10.y
<b>Eckzahn</b>	4.-5.m	6.-7.y	10.-11.y	12.-14.y
<b>Erster Prämolare</b>	1,75.-2.y	5.-6.y	10.-12.y	13.-13.y
<b>Zweiter Prämolare</b>	2,25.-2,5.y	6.-7.y	11.-12.y	13.-14.y
<b>Erster Molar</b>	Geburt	2,5.-3.y	6.-7.y	9.-10.y
<b>Zweiter Molar</b>	2,5.-3.y	7.-8.y	12.-13.y	14.-15.y
<b>Dritter Molar</b>	8.-10.y	12.-16.y	17.30.y	18.-25.y

m= Month, y= year

### **2.7.7 Zahnmissbildungen permanenter Zähne nach allogener Stammzelltransplantation**

Nach Chemotherapie wird über Zahnmissbildungen, wie Agnesie, Mikrodontie, Taurodontismus, eine fehlerhafte Wurzelentwicklung sowie über Durchbruchsstörungen berichtet. Nach Hölttä et al. werden 50-100% der Patienten, die im Kindesalter eine Stammzelltransplantation erhalten haben, eine Agnesie und/ oder Mikrodontie der permanenten Zähne entwickeln (43).

Nach einer Studie von Vaughan et al. entwickeln 80% der Patienten nach Stammzelltransplantation im Milch- und Wechselgebiss Abnormalitäten der Zahnbildung. Die Patienten, die eine Stammzelltransplantation in der Wechselgebissphase erhielten, zeigen den größten Anstieg an Zahnmissbildungen.

Erklärend hierfür ist die rapide ablaufende Entwicklung der Zähne in der vulnerablen Phase des Wechselgebisses, die durch die Einwirkung von Chemo- und Strahlentherapie gestört wird. (43.8% vor SZT verglichen mit 77.3% nach SZT) (110).

### **3. Fragestellung**

Im Rahmen der prospektiven Untersuchung wurde der Zahn- und Schleimhautstatus von 78 vor allogener SZT und von 18 Patienten nach allogener SZT untersucht und verglichen.

10 der 13 nachuntersuchten Patienten wurden in der Zahnklinik oder beim Hauszahnarzt vorstellig. Hier wurden ein aktueller Zahn- und Schleimhautstatus sowie ein Plaque-Index nach O'Leary erhoben.

Durch den Vergleich des Zahnstatus vor und nach SZT kann eine Zunahme von fehlenden, kariös angegriffenen und gefüllten Zähnen untersucht werden (sog. DMFT/dmft-Index).

Durch die Erstellung und Auswertung eines Fragebogens zur Mundgesundheit sowie zu Mundpflegemaßnahmen soll das Mundhygieneverhalten der Patienten aktuell und während der Erkrankung erfragt werden.

Mit genannten Untersuchungen sollen folgende Fragestellungen vorrangig beantwortet werden:

- 1) Treten bei Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter eine allogene SZT erhalten haben, vermehrt kariöse Läsionen im Vergleich zu gesunden Patienten gleichen Alters auf?
- 2) Treten kariöse Läsionen als Nebenwirkungen der allopathen SZT auf oder sind diese auf unzureichende Mundhygienemaßnahmen zurückzuführen?
- 3) Welche weiteren dentalen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Mundschleimhaut treten bei Patienten nach Bestrahlung und Chemotherapie auf?

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1 Untersuchungsteilnehmer: Auswahl und Einteilung der Patienten**

In vorliegender Untersuchung wurden 78 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum vom 20.10.2000 bis zum 3.2.2009 eine allogene Stammzelltransplantation im Universitätsklinikum Münster erhalten haben.

Diese wurden im Rahmen der Untersuchung schriftlich benachrichtigt und nach einer freiwilligen Teilnahme an dieser Untersuchung gefragt. 13 der 78 Patienten erklärten sich bereit an der Nachuntersuchung teilzunehmen. Von diesen 13 Patienten fanden sich 10 Patienten allein oder mit ihren Eltern nach Terminabsprache in der Zahnklinik der Universität in der Fachabteilung Parodontologie ein.

#### **4.1.1 Patientendaten**

Ausgewertet wurden die Daten von 78 Patienten bezüglich ihres Zahn- und Schleimhautstatus vor allogener Stammzelltransplantation sowie Daten bezüglich einer akuten und/oder chronischen Graft-versus-Host Erkrankung. Des Weiteren erfolgte die Auswertung des Mukositis-Grades während allogener Stammzelltransplantation.

Eingeschlossen wurden Patienten, die einen vollständigen Zahnstatus vor SZT in den Akten der Zahnklinik Münster vorwiesen.

Nach SZT lag ein Zahnstatus von 18 Patienten vor. Die Zahnstatus von fünf der 18 Patienten wurden mit Hilfe der Akten der Zahnklinik Münster erstellt. Diese wurden nicht zum Vergleich verwendet, da sie nicht im Rahmen dieser Untersuchung erhoben wurden. 10 der 18 Patienten stellten sich in der Zahnklinik vor. Bei diesen wurde ein aktueller Zahn- und Schleimhautstatus erhoben sowie der Plaque-Index nach O'Leary erfasst. Drei der 18 Patienten wurden nach Absprache bei ihrem Hauszahnarzt vorstellig. Der aktuelle Zahn- und Schleimhautstatus wurde durch den Hauszahnarzt erhoben und die Daten übermittelt. Verwertet wurden nur Befunde von Patienten, die Ihre Teilnahme an der Untersuchung zusagten. Sie wurden nach den gleichen Kriterien in der Zahnklinik oder beim Hauszahnarzt untersucht.

Des Weiteren wurde ein Fragebogen zu Mundgesundheit und Mundpflegegewohnheiten sowie zu Zahn- und Schleimhautbeschwerden während und nach der Erkrankung

erstellt. Die 10, meist jugendlichen Patienten, die sich persönlich in der Zahnklinik vorstellten, bzw. deren Eltern füllten den Fragebogen während der zahnärztlichen Untersuchung aus. Den Patienten, die beim Hauszahnarzt vorstellig wurden, wurde der Fragebogen per Post oder per Email zu gesandt und ausgefüllt zurückgeschickt.

#### **4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten vor SZT**

Die Gesamtzahl der Patienten liegt bei 78 und teilt sich in 44 (56,4%) männliche und 34 (43,6%) weibliche Patienten.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation beträgt 9,54 Jahre (Alterspanne von 0,41-20,13 Jahren).

##### **4.1.2.1 Geschlecht- und Altersverteilung der 13 Patienten vor und nach SZT**

Von den 13 Patienten, die nach SZT in der Zahnklinik oder beim Hauszahnarzt vorstellig wurden, waren neun (69,23%) männlichen Geschlechts, vier (30,77%) weiblichen Geschlechts.

Das durchschnittliche Alter dieser Patientengruppe lag zum Zeitpunkt der SZT bei 9,43 (3,64-16,42 Jahren) und nach SZT bei 15,4 Jahren (7,30 - 24,47 Jahren)

### 4.1.3 Einteilung nach Erkrankungen

Die Einteilung der Patienten erfolgt zuerst zur Übersicht in die Hauptgruppen der Erkrankungen:

Abbildung 1: Verteilung der Erkrankungen (Anzahl)

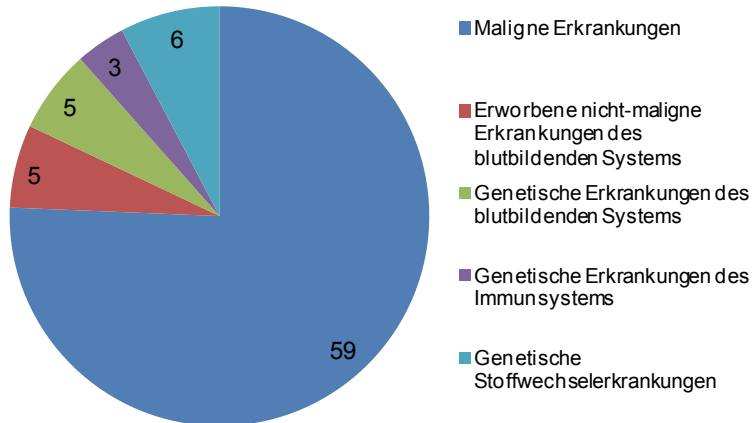
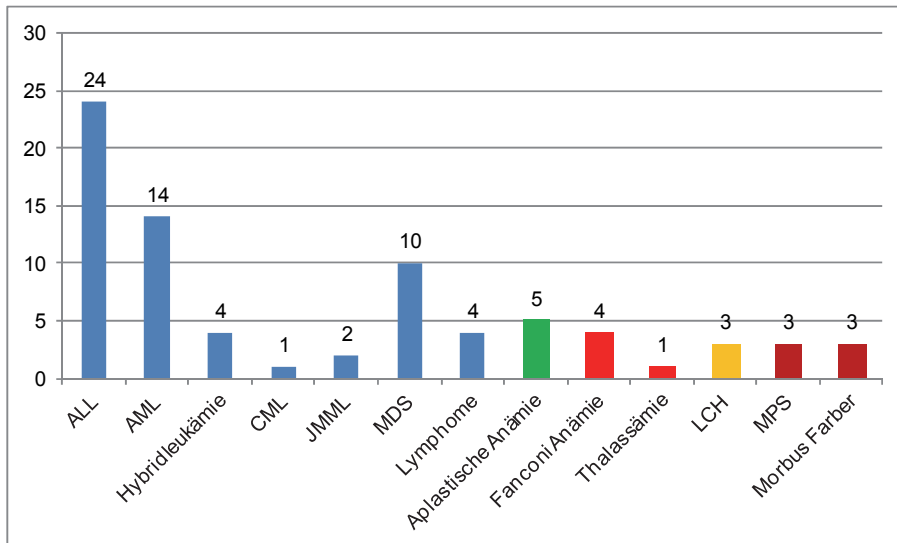


Abbildung 2: Verteilung der Erkrankungen der erkrankten Patienten



**Legende:**

Blau = Maligne Erkrankung

Grün = Erworbene nicht-maligne Erkrankungen

Rot = Genetische Erkrankungen des blutbildenden Systems

Gelb = Genetische Erkrankungen des Immunsystems

Braun = Genetische Stoffwechselerkrankungen

#### 4.1.4 Chemotherapie und Bestrahlung

78 (100%) Patienten erhielten im Rahmen der Therapie eine Chemotherapie. 32 der 78 Patienten (41 %) erhielten zusätzlich zur Chemotherapie eine TBI.

#### 4.1.5 Transplantationstypen

Im Anschluss an die Chemotherapie (und Strahlentherapie) erfolgt die Transplantation von Stammzellen möglichst HLA-identischer Spender.

Die Stammzellspende kann entweder von einem Geschwisterkind (S = Sibling), einem Familienspender (F = Family) oder von einer nicht-verwandten Person (U = Unrelated) stammen.

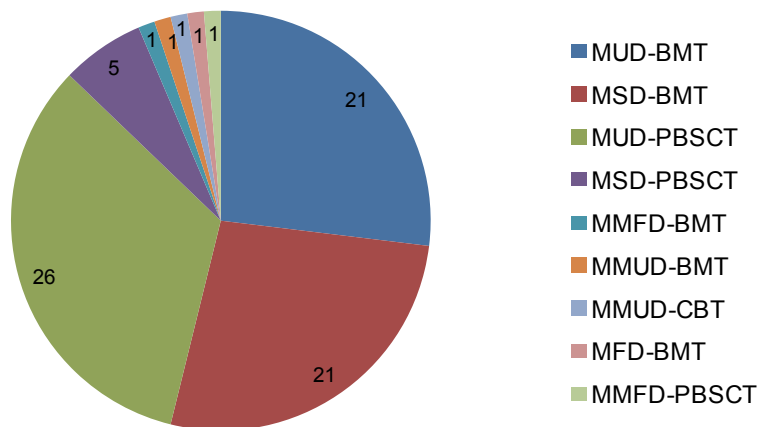
Die dazu verwendeten Stammzellen werden entweder aus dem Knochenmark (= BMT), aus dem peripheren Blut (=PBSCT) durch Leukapherese oder aus Nabelschnurblut (=CBT) gewonnen.

73 der 78 Patienten erhielte einmalig eine allogene Stammzelltransplantation, vier Patienten erhielten aufgrund von Rezidiven oder graft failure zweimal eine allogene Stammzelltransplantation und ein Patient erhielt aufgrund eines zweimaligen Rezidivs dreimal eine allogene Stammzelltransplantation. Bei Patienten mit mehrmaliger Transplantation ist nur die Ersttransplantation ausgewertet worden.

3 (3,85%) der 78 Patienten verstarben nach allogener Stammzelltransplantation.

Die Verteilung des Transplantationstypen ist in Abb.3 dargestellt.

Abbildung 3: Verteilung der Transplantationstypen (Anzahl)



## **4.2 Befunderhebung**

### **4.2.1 Erhebung des Zahnstatus**

#### **4.2.1.1 Einteilung der Zahnstatus nach Dentition**

Der Zahndurchbruch beginnt mit dem Durchbruch der Milchzähne im Alter von 6 Monaten und endet mit 2-3 Jahren.

Mit dem Durchbruch der 6-Jahr Molaren im Alter von sechs Jahren wird die Wechselgebissphase eingeleitet. Diese endet mit dem Durchbruch der Weisheitszähne mit circa dem 18. Lebensjahr (15-25 Jahre). Bei 80% der Kinder läuft der Zahndurchbruch laut angegebener Zeitangaben ab. Die übrigen 20% teilen sich in Früh- oder Spätzahner auf (35).

Da in vorliegender Untersuchung die Weisheitszähne nicht berücksichtigt werden, wird ein Ende der Wechselgebissperiode mit dem Durchbruch der 12-Jahr-Molaren im Alter von 12 Jahren angenommen.

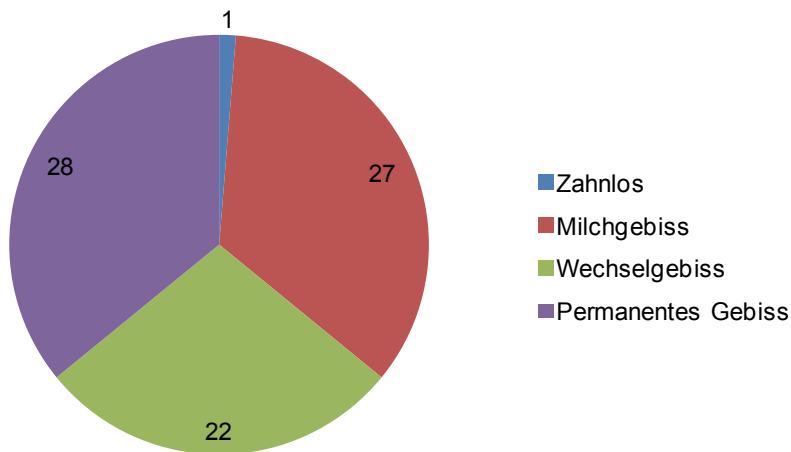
Die Einteilung nach der Dentition der Patienten ist von entscheidender Bedeutung, um die unterschiedlichen Auswirkungen der Therapie auf die Zahnentwicklung und Dentition zu erkennen.

Eingeteilt wurden die Patienten nach Auswertung ihres Zahnstatus in:

1. Zahnlos: 1 Patient (1,3%)
2. Milchgebiss: 27 Patienten (34,6%)
3. Wechselgebiss: 22 Patienten (28,2%)
4. Permanentes Gebiss (ohne Berücksichtigung der Weisheitszähne): 28 Patienten (35,9%)



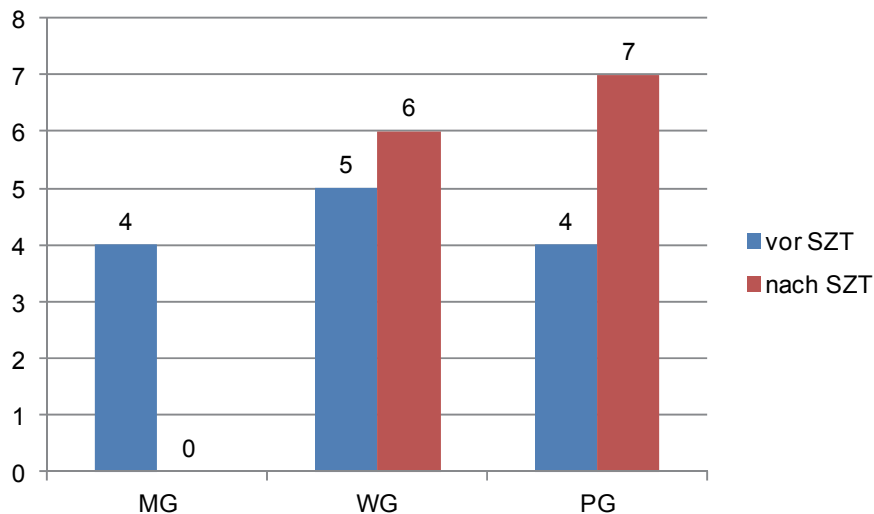
Abbildung 4: Einteilung der Patienten nach Dentition (Anzahl)



#### 4.2.1.2 Anzahl der Milch-, Wechsel- und permanenten Gebisse der 13 Patienten vor und nach SZT

Vor SZT wiesen drei der 13 Patienten ein Milchgebiss, fünf ein Wechselgebiss und vier ein permanentes Gebiss auf. Nach SZT verschiebt sich aufgrund des fortschreitenden Alters der Patienten auch ihre Dentition. Nun weist kein Patient mehr ein Milchgebiss, sechs ein Wechselgebiss und sieben ein bleibendes Gebiss auf.

Abbildung 5: Anzahl Milch-, Wechsel- und permanenten Gebisse vor und nach SZT (n=13)



#### 4.2.1.3 DMFT/dmft- Index

Die Befunderhebung vor und nach SZT erfolgte über den von der WHO vorgeschlagenen DMFT/dmft-Index.

Dieser wurde bei 78 Patienten vor, bei 18 nach SZT erhoben.

Da jedoch nur 13 der ursprünglich 78 Probanden an der Untersuchung teilnahmen, erfolgte die Auswertung des DMFT-Wertes nur bei 13 Patienten. Nur so ist ein Vergleich des Zahnstatus vor und nach SZT möglich.

Der DMFT/ dmft-Index gibt an, ob ein Zahn zerstört ist (D = Decayed), fehlt (M = Missed) oder gefüllt (F = Filled) ist. Das T (T = Teeth) steht für die Anzahl der betroffenen Zähne. Im Milchgebiss erfolgt die Verwendung kleiner Buchstaben. Oft findet im Milchgebiss der Buchstabe „e“ (e = extracted) statt „m“ Anwendung. Im Wechselgebiss wird der Index für bleibende Zähne angewandt. Der Index wurde in dieser Arbeit für 28 im permanenten und für 20 Zähne im Milchgebiss angewandt. Weisheitszähne wurden ausgeschlossen. Ein Zahn kann immer nur einer Kategorie (D, M, F bzw. d,m/ e,f) zugeordnet werden.

Sollte ein Zahn eine kariöse Läsion und eine Füllung aufweisen, wird er nur der D-Kategorie zugeordnet. Werden gesunde Zähne aus kieferorthopädischen Gründen gezogen, fallen sie nicht unter die M-Kategorie. Wenn jedoch bei der Auswertung des Befundes aus den Akten die Ursache für den Zahnverlust nicht ausreichend geklärt werden konnte, wurden die fehlenden Zähne nicht in den DMFT-Index einbezogen.

Es werden nur Zähne zu der Kategorie „decayed“ gezählt, wenn eine eindeutige diagnostizierbare kariöse Läsion vorliegt. Die Befunderhebung kariöser Läsionen wurde analog zur DMS IV nur visuell durchgeführt

Füllungen werden nur registriert, wenn diese aufgrund einer vorangegangenen kariösen Läsion gelegt wurden. Andere Gründe wie Traumata, Hypoplasien oder Missbildungen, die zu einer Versorgung eines Zahnes mit Füllungsmaterialien geführt haben, wurden nicht gewertet.

Im permanenten Gebiss kann ein DMFT- Maximalwert von 28 und im Milchgebiss ein Maximalwert von 20 erreicht werden kann (61, 39).

Fissurenversiegelungen werden nicht als Füllung angesehen, da diese der Prophylaxe dienen und erscheinen daher gesondert vom DMFT/dmft- Wert.

#### **4.2.3 Veränderungen der Zahnhartsubstanz**

Durch den Einsatz von Chemotherapeutika und Strahlentherapie in der Konditionierungsphase vor SZT kann es zu Veränderungen an Milch- und bleibenden Zähnen kommen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Zähne der 13 nach SZT vorstelligen Patienten auf mögliche Veränderungen der Zähne untersucht.

Diese wurden visuell und taktil (durch Verwendung einer zahnärztlichen Sonde) erfasst, z.B. nach veränderter Farbe oder Veränderungen der Schmelzdicke.

#### **4.2.4 Röntgenbefund**

Bei 60 der 78 Patienten lag ein Röntgenbefund vor SZT als OPG vor. Bei 18 der 78 Patienten lag kein OPG vor.

Der Röntgenbefund wurde nach Zahnanlagen und Nichtanlagen, kariösen Läsionen und infektiösen Foci beurteilt. Nach SZT lagen keine Röntgenbilder zur Befunderhebung vor.

Nichtanlagen von Weisheitszähnen wurden nicht berücksichtigt, da Weisheitszähne bei 10-35% der Menschen nicht angelegt sind und ihre Nichtanlage somit nicht zwingend auf eine Nebenwirkung einer allogenen SZT zurückzuführen ist (51).

#### **4.2.5 Schleimhautbefund**

Untersucht wurde die Schleimhaut rein visuell. Die intraorale Inspektion umfasste Veränderung der Mundschleimhaut wie Rötungen, Schwellungen, Blutungen, aphtöse Veränderungen etc.

Der Zeitpunkt der Befunderhebung lag bei den untersuchten 13 Patienten mehr als 100 Tage nach Stammzelltransplantation. Daher sind keine Nebenwirkung einer akuten GVHD mehr zu erwarten. Auswirkungen einer chronischen GVHD wurden notiert.

#### 4.2.6 Plaque-Index nach O'Leary

Der Plaque-Index ist ein präziser Index, der die Anwesenheit von supragingivaler Plaque an allen vier Stellen (distal, vestibulär, mesial, oral) des Zahnes anzeigt.

Um die Anwesenheit von Plaque festzustellen wird mit der zahnärztlichen Sonde an der Zahnfläche jedes Zahnes entlang gestrichen und beurteilt, ob Plaque vorhanden ist oder nicht.

Es handelt sich hierbei um einen dichotomen Index.

Ein „+“ bedeutet, dass Plaque am Gingivalsaum vorhanden ist. Ein „-“, dass kein Plaque am Gingivalrand vorhanden ist.

Berechnung des Plaque-Index nach O'Leary (100, 115).

$$PI = \frac{\text{Anzahl der plaquebelegten Stellen}}{\text{Anzahl der gesamten Flächen}} \times 100\%$$

Der Plaque-Index ist auch bekannt als Orale Hygiene Index und wird folgendermaßen klassifiziert (40):

0-10%	Exzellent
10-25 %	Gut
25-75%	Ordentlich
> 75 %	Schlecht

Daher ist ein Plaque-Index von 0-25% anzustreben, um eine gute Mundgesundheit zu gewährleisten (56, 57).

Die mikrobielle Plaque gilt als Risikofaktor für die Entstehung von Karies und marginalen Parodontopathien (11).

#### 4.3 Fragebogen

Es wurde ein Fragebogen erstellt und 13 der 78 Patienten, die sich in der Zahnklinik Münster vorstellten, wurden befragt. Der Fragebogen umfasst 14 Fragen und dient der Erfassung der Daten über die Mundgesundheit und Zahnpflege der Patienten während der Zeit im Krankenhaus und der Mundgesundheit und Zahnpflege aktuell.

Des Weiteren wurden die Patienten nach krankheitsbedingten oralen Beschwerden

während ihrer Erkrankung und aktuell befragt sowie nach Therapien zu Linderung der Schmerzen.

Es wurden die durch den Patienten festgestellten bleibenden Veränderungen der Zähne und des Zahnfleisches notiert, ebenso die durch den behandelnden Zahnarzt festgestellten Veränderungen.

Speziell zur Verhütung kariöser Läsionen durch Bestrahlung und verminderter Mundhygiene während der Phase der Aplasie, wurde nach dem Tragen von Fluoridierungsschienen und/oder der Benutzung vom fluoridhaltigen Gelen wie z.B. "Elmex geleé" gefragt.

Es wurde aktuell nach den Mundpflegegewohnheiten, wie Kontrollbesuchen beim Zahnarzt, täglichem Zähneputzen, Benutzung von Zahnseide und fluoridhaltigen Gelen oder Spülungen gefragt.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Mundhygiene, Plaque-Index und DMFT-Werten herzustellen, wurden die Mundpflegegewohnheiten der dreizehn Patienten einzeln ausgewertet.

Dabei wurde ein Punktesystem angelegt, in welchem die Patienten für jede positive Mundhygienemaßnahme einen Punkt erhielten. Die Mund- und Zahnpflegegewohnheiten wurden folgendermaßen unterteilt: Zeitraum während des Krankenhausaufenthaltes des Patienten und des aktuellen Zeitpunkts.

Die minimale Anzahl der Punkte liegt bei 0, die maximal zu erreichenden Punkte liegen im Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes bei drei Punkten, aktuell können mit guter Zahnpflege 5 Punkte erreicht werden. Zusammen können acht Punkte erreicht werden.

Je einen Punkt kann der Patient für die positive Beantwortung folgender Fragen erreichen:

Zahnpflege während des Krankenhausaufenthalts:

- Benutzung von Fluoridgelen
- Benutzung von Mundspülungen
- Tragen von Fluoridierungsschienen

Zahnpflege aktuell:

- Halbjährige Kontrolluntersuchungen beim Zahnarztbesuch
- Durchführung einer professionellen Zahnreinigung
- Putzen der Zähne mindestens zweimal pro Tag
- Regelmäßige Benutzung von Zahnseide
- Benutzung von Fluoridgelen

Je mehr Punkte ein Patient erreicht, desto besser ist dessen Zahnpflege. (Detaillierter Fragebogen siehe Anhang)

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Zahnstatus

#### 5.1.1 Zahnstatus vor SZT

Untersucht wurde jeder Zahn der 78 Patienten auf vorhandene kariöse Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen. Zähne, die keine Besonderheit aufwiesen werden ebenfalls notiert.

**Tabelle 7: Zahnstatus Statistik vor SZT**

<b>Befund</b>	<b>Anzahl der Zähne</b>	<b>Anzahl der Zähne pro Patient</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Ohne Besonderheit</b>	1616	20,71	89,1
<b>Karies</b>	135	1,73	7,4
<b>Füllungen</b>	32	0,41	1,8
<b>Fissurenversiegelungen</b>	31	0,42	1,7
<b>Gesamt</b>	1814	23,25	100

Die Auswertung ergab, dass jeder Patient durchschnittlich 23,25 Zähne besitzt und davon 1,73 Zähne von einer kariösen Läsion betroffen sind, 0,41 Zähne mit einer Füllung versorgt sind und 0,42 Zähne pro Patient eine Fissurenversiegelung aufweisen. 20,71 Zähne pro Patient zeigten keine Besonderheit.

Aus der Anzahl der kariösen Zähnen und der gefüllten Zähnen ergab sich ein DMFT-Wert für 78 Patienten vor SZT von 2,14 für alle Altersgruppen.

Dieser setzt sich zusammen aus 1,73 kariösen Läsionen pro Patient und 0,41 Füllungen pro Patient.

### 5.1.2 Altersverteilung des DMFT-Wertes bei Zahnstatus vor SZT, n= 78

Die Patienten wurden ihrem Alter entsprechend in drei Gruppen unterteilt. So lässt sich ermitteln in welcher Altersgruppe die höchsten DMFT-Werte vorliegen.

**Tabelle 8: DMFT-Werte in Abhängigkeit vom Alter und der Dentition der Patienten**

Altersgruppen	Durchschnittsalter	Altersspanne	Anzahl Patienten pro Altersgruppe	DMFT	Fissurenversiegelung
Milchgebiss	3,59	0,35-6,4	32	1,81	0
Wechselgebiss	10,78	6,67-12,51	21	1,78	0,11
Permanentes Gebiss	15,43	12,69-18,68	25	2,72	1,16
Gesamt	9,93	0,35-18,68	78	2,14	0,42

Die höchsten DMFT- Werte wiesen die Patienten mit permanentem Gebiss auf. Der DMFT-Wert im Milch- und Wechselgebiss lag mit 1,81 im Milchgebiss und 1,78 im Wechselgebiss niedriger als bei den permanenten Zähnen (2,72).

Die Anzahl der Fissurenversiegelung stieg mit zunehmendem Alter ebenfalls an. Im Milchgebiss liegt die Anzahl bei 0, im Wechselgebiss bei 0,11 und im permanenten Gebiss bei 1,16 Fissurenversiegelung pro Patient.

Das Gesamtergebnis zeigt, dass Patienten bei einem durchschnittlichen Alter von 9,93 einen DMFT-Wert von 2,14 sowie 0,42 Fissurenversiegelung aufwiesen.

### 5.2. Zahnstatus vor und nach SZT bei 13 Patienten

Um den Zahnstatus vor und nach SZT zu vergleichen, wurden die Daten von 13 Patienten verglichen. Es wurden nur diejenigen Patienten mit einbezogen, die vor SZT in der Zahnklinik und nach SZT erneut in der Zahnklinik oder in Absprache bei Ihrem Hauszahnarzt untersucht wurden.

Vorliegende Daten wurden nach Milchzähnen und bleibenden Zähnen unterteilt, um diese besser vergleichen zu können



### 5.2.1 dmft-Werte der Milchzähne vor SZT

13 Patienten wurden vor SZT in der Zahnklinik der Universität Münster, Abteilung Parodontologie, vorgestellt. Nach SZT stellten die Patienten sich im Rahmen dieser Untersuchung erneut in der Zahnklinik oder nach Absprache bei ihrem Hauszahnarzt vor.

Untersucht wurden vorhandene Zähne auf kariöse Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen.

Unten stehende Tabelle zeigt die dmft-Werte vor SZT bei Milchzähnen unterteilt nach deren Befunden.

**Tabelle 9: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelung bei Milchzähnen vor SZT (dmft-Wert), n=13**

	<b>Zähne (%)</b>	<b>o.B (%)</b>	<b>Kariöse Zähne (%)</b>	<b>Füllungen (%)</b>	<b>Fissurenversiegelung (%)</b>	<b>dmft</b>
<b>Gesamtzahl</b>	139 (100%)	135 (97,12)	3 (2,16)	1 (0,72)	0	-
<b>Pro Patient</b>	10,69(100%)	10,38 (97,1)	0,23 (2,15)	0,08 (0,75)	0	0,31

Daraus ergibt sich, dass 4 (2,9%) von 139 (100%) Milchzähnen einen dmft-Wert aufweisen. Dieser setzt sich zusammen aus der Anzahl kariöser Zähne (n=3) sowie aus der Anzahl der gefüllten Zähne (n=1). Daraus lässt sich ein dmft-Wert der Milchzähne von 0,31 pro Patient errechnen.

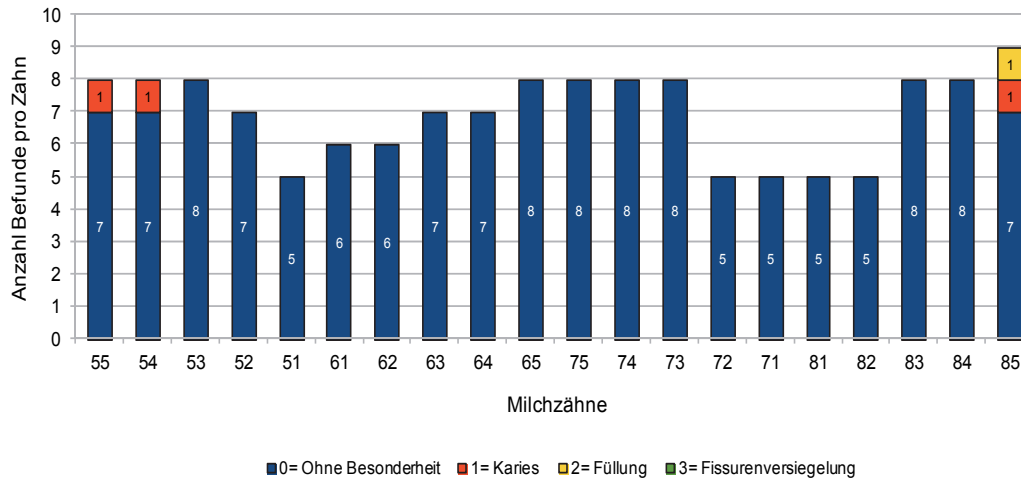
Fissurenversiegelungen lagen bei den untersuchten Milchzähnen nicht vor.

#### 5.2.1.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro Milchzahn vor SZT, n=13

Das unten stehende Diagramm gibt die genaue Anzahl der Befunde pro Milchzahn wieder.

Es zeigt sich, dass nur Milchmolaren (55, 54, 85) von kariösen Läsionen betroffen sind und der Milchmolar 85 als einziger Milchzahn eine Füllung aufwies.

Abbildung 6: Anzahl Befunde pro Zahn vor SZT – Milchzähne



### 5.2.2 dmft-Werte der Milchzähne nach SZT

Tabelle 10: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelung bei Milchzähnen nach SZT (dmft-Wert), n=13

	Zähne (%)	o.B (%)	Kariöse Zähne (%)	Füllungen (%)	Fissurenversiegelung (%)	dmft
<b>Gesamtzahl</b>	51 (100%)	45 (88,24)	2 (3,92)	4 (7,84)	0	-
<b>Pro Patient</b>	3,92 (100%)	3,46 (88,27)	0,15 (3,83)	0,31 (7,91)	0	0,46

Aus Tabelle 10 ergibt sich, dass 6 (11,76%) von 51 (100%) Milchzähnen einen dmft-Wert aufweisen. Dieser setzt sich zusammen aus der Anzahl kariöser Zähne (n= 2) sowie aus der Anzahl der gefüllten Zähne (n=4). Daraus lässt sich ein dmft-Wert von 0,46 pro Patient im Milchgebiss errechnen.

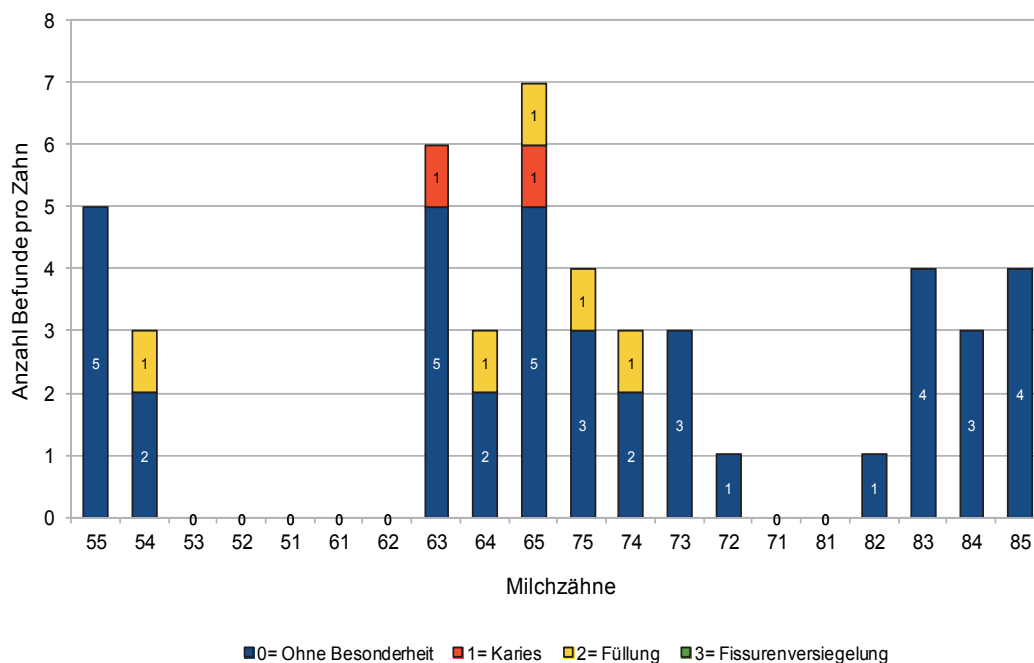
Fissurenversiegelungen lagen bei den untersuchten Milchzähnen nach SZT nicht vor.

### 5.2.2.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro Milchzahn nach SZT, n=13

Das unten stehende Diagramm gibt die genaue Anzahl der Befunde pro Milchzahn wieder.

Es zeigt sich, dass der Milchmolar 65 sowie der Milcheckzahn 63 kariöse Läsionen aufweisen. Eine Zunahme der gefüllten Zähne zeigen die Füllungen der Milchmolaren 54, 64, 65, 75, 74, während die Gesamtzahl der Milchzähne (n=51) abgenommen hat. Fissurenversiegelungen waren auch nach SZT bei den Milchzähnen nicht vorhanden.

Abbildung 7: Anzahl Befunde pro Zahn nach SZT - Milchzähne



### 5.2.3 Vergleich der dmft-Werte vor und nach SZT im Milchgebiss, n=13

Vergleicht man den dmft-Wert der Patienten im Milchgebiss vor und nach SZT so ergibt eine Steigerung des dmft-Wertes um 8,86%. Dies ergibt eine Erhöhung des dmft-Wertes im Milchgebiss von 0,31 auf 0,46 pro Patient.

Vor SZT waren 139 Zähne bei 13 untersuchten Patienten vorhanden. Durch den natürlichen Verlust der Milchzähne und deren Ersatz durch permanente Zähne nahm die Anzahl der Milchzähne nach SZT auf 51 Zähne ab.

Nach SZT wiesen die untersuchten Patienten eine um eins reduzierte kariöse Läsion auf,

jedoch stieg die Anzahl der Füllungen von eins auf vier.

Daraus ergibt sich eine Erhöhung der dmft-Index von 2,9% vor SZT auf 11,75% nach SZT.

Fissurenversiegelungen lagen vor und nach SZT im Milchgebiss nicht vor.

#### 5.2.4 DMFT-Werte der permanenten Zähne vor SZT

13 Patienten stellten sich vor SZT in der Zahnklinik der Universität Münster vor. Nach SZT stellten sich die Patienten im Rahmen dieser Untersuchung erneut in der Zahnklinik oder nach Absprache bei ihrem Hauszahnarzt vor.

Untersucht wurden vorhandene Zähne auf kariöse Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen.

Unten stehende Tabelle zeigt die Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn.

**Tabelle 11: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen bei permanenten Zähnen vor SZT (DMFT-Wert), n=13**

	Zähne (%)	o.B (%)	Kariöse Zähne (%)	Füllungen (%)	Fissurenversiegelung (%)	DMFT
<b>Gesamtzahl</b>	168 (100%)	160 (95,24)	2 (1,19)	5 (2,98)	1 (0,59)	-
<b>Pro Patient</b>	12,92 (100%)	12,31 (95,28)	0,15 (1,16)	0,38 (2,94)	0,08 (0,62)	0,54

Die Tabelle 11 zeigt, dass 7 (4,17%) von 168 (100%) permanenten Zähnen einen DMFT-Wert aufweisen. Dieser setzt sich zusammen aus der Anzahl kariöser Zähne (n=2) sowie aus der Anzahl der gefüllten Zähne (n=5).

Eine Fissurenversiegelung lag vor.

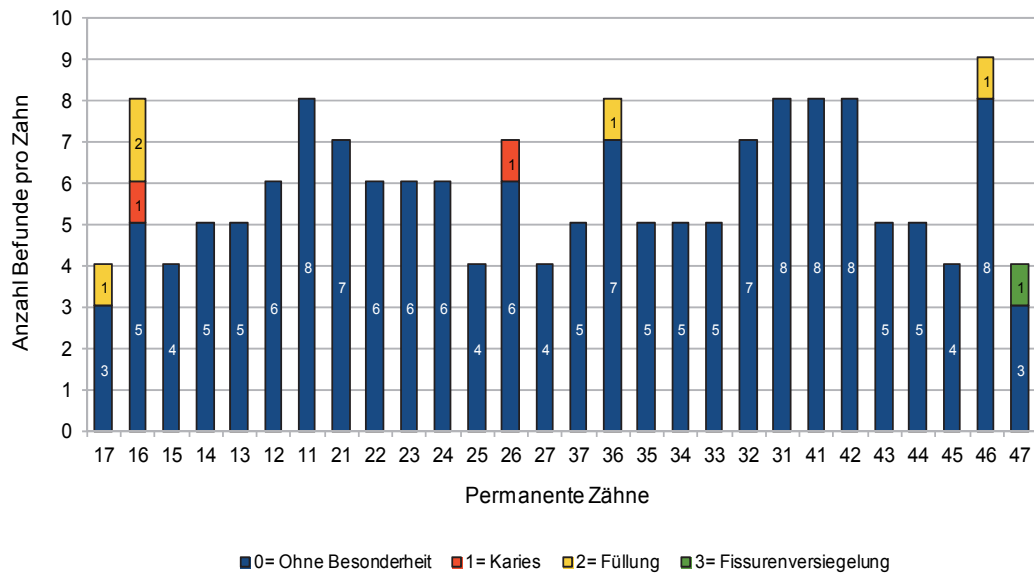
##### 5.2.4.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn vor SZT, n=13

Das unten stehende Diagramm gibt die genaue Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn wieder.

Kariöse Läsionen traten an zwei der vier 6-Jahr-Molaren auf. Betroffen sind die Molaren des Oberkiefers 16 und 26.

Insgesamt fünf Füllungen teilten sich auf die Molaren 17, 16, 36, 46 auf. Die Fissurenversiegelung befand sich an Zahn 47.

Abbildung 8: Anzahl Befunde pro Zahn vor SZT – Permanente Zähne



### 5.2.5 DMFT-Werte der permanenten Zähne nach SZT

Bei den 13 vorstelligen Patienten wurden nach SZT die Zähne auf vorhandene Befunde untersucht. Die Befunde der permanenten Zähne werden in folgender Tabelle dargestellt.

**Tabelle 12: Verteilung der kariösen Läsionen, Füllungen und Fissurenversiegelungen bei permanenten Zähnen nach SZT (DMFT-Wert), n=13**

	Zähne (%)	o.B (%)	Kariöse Zähne (%)	Füllungen (%)	Fissurenversiegelung (%)	DMFT
<b>Gesamtzahl</b>	291 (100%)	222 (76,29)	2 (0,69)	29 (9,97)	38 (13,06)	-
<b>Pro Patient</b>	22,38 (100%)	17,08 (76,32)	0,15 (0,67)	2,23 (9,96)	3,92 (17,52)	2,38

Daraus ergibt sich, dass 31 (10,6%) von 291 (100%) permanenten Zähnen einen DMFT-Wert aufweisen. Dieser setzt sich zusammen aus der Anzahl kariöser Zähne (n= 2) sowie aus der Anzahl der gefüllten Zähne (n=29).

38 Fissurenversiegelungen lagen vor, das sind 3,92 Zähne mit Fissurenversiegelung pro Patient.

#### **5.2.5.1 Übersicht Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn nach SZT, n=13**

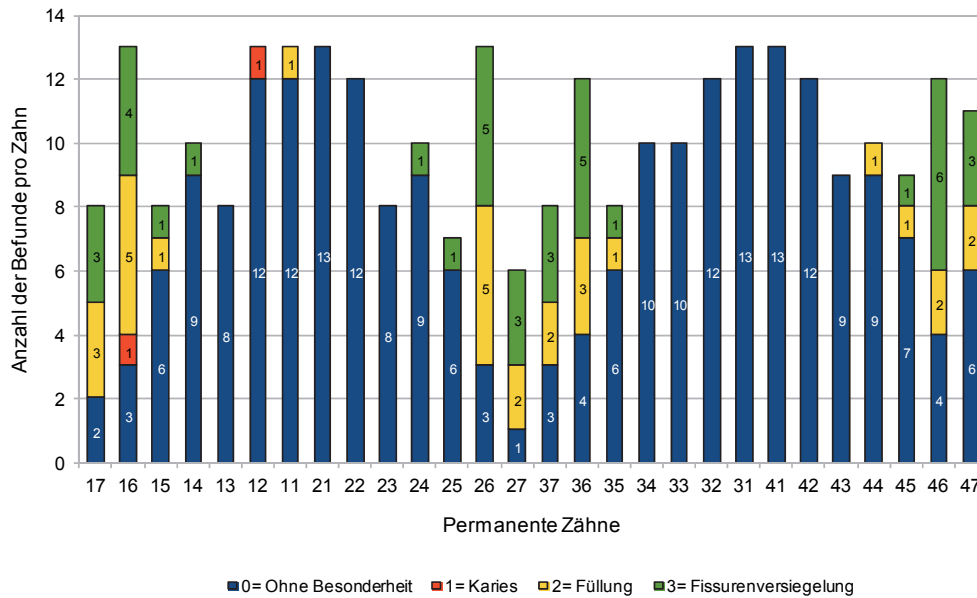
Das unten stehende Diagramm gibt die genaue Anzahl der Befunde pro permanenten Zahn wieder.

Der Molar 16 und der Frontzahn 12 waren von einer kariösen Läsion betroffen.

Die 29 Füllungen verteilten sich auf die Molaren, die Prämolaren sowie einen Frontzahn. Der Oberkiefer war mit 17 von 29 Füllungen vermehrt betroffen als der Unterkiefer mit 12 Füllungen.

Die Fissurenversiegelungen befanden sich im Molarenbereich des Ober- und Unterkiefers.

Abbildung 9: Anzahl Befunde pro Zahn nach SZT – Permanente Zähne



### 5.2.6 Vergleich DMFT-Werte vor und nach SZT im permanenten Gebiss

Vergleicht man den DMFT-Wert der Patienten im permanenten Gebiss vor und nach SZT so ergibt eine Steigerung des dmft-Wertes um 6,43%. Dies ergibt eine Erhöhung des DMFT-Wertes der permanenten Zähne von 0,54 auf 2,38 pro Patient.

Vor SZT waren 168 permanente Zähne bei 13 untersuchten Patienten vorhanden. Durch den natürlichen Verlust der Milchzähne und deren Ersatz durch permanente Zähne nahm die Anzahl der permanenten Zähne nach SZT auf 291 Zähne zu.

Nach SZT wiesen die untersuchten Patienten eine gleich bleibende Anzahl kariöser Läsionen auf, jedoch stieg die Anzahl der Füllungen von 5 auf 39.

Daraus ergibt sich eine Erhöhung der DMFT-Index` von 4,17% vor SZT, auf 10,6% nach SZT.

Vor SZT lag bei einem permanenten Zahn eine Fissurenversiegelung vor. Nach SZT lagen 38 Fissurenversiegelungen vor, also 3,92 pro permanentem Zahn.

### 5.2.7 Vergleich der dmft/DMFT-Werte vor und nach SZT, n=13

**Tabelle 13: Gesamtzahl aller Zähne (Milchzähne und permanente Zähne) vor SZT**

- Durchschnittliches Alter der Patienten vor SZT: 9,34 Jahre

	Zähne (%)	o.B (%)	Karies (%)	Füllungen (%)	Fissurenversiegelung (%)	dmft/DMFT
<b>Gesamtzahl</b>	305 (100)	293 (96,97)	5 (1,64)	6 (1,97)	1 (0,33)	-
<b>Pro Patient</b>	23,46 (100)	22,54 (96,09)	0,38 (1,62)	0,46 (1,96)	0,08 (0,34)	0,85

**Tabelle 14: Gesamtzahl aller Zähne (Milchzähne und permanente Zähne) nach SZT**

- Durchschnittliches Alter der Patienten nach SZT: 15,4 Jahre

	Zähne (%)	o.B (%)	Karies (%)	Füllungen (%)	Fissurenversiegelung (%)	dmft/DMFT
<b>Gesamtzahl</b>	342 (100)	267 (78,07)	4 (1,17)	33 (9,65)	38 (11,11)	-
<b>Pro Patient</b>	26,31 (100)	20,54 (78,07)	0,31 (1,17)	2,54 (9,65)	2,92 (11,11)	2,85

### 5.3 Abhängigkeiten der dmft/DMFT-Werte von verschiedenen Parametern bei 13 Patienten

#### 5.3.1 Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index vom Plaque-Index nach SZT



**Tabelle 15: Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index vom Plaque-Index nach SZT, n=13**

Gruppe 1 (n=5): Plaque-Index: 0% - 25%

Gruppe 2 (n=8): Plaque-Index: 26% - 67%

<b>Patientenzahl (n=13)</b>	<b>Alter bei Zahnstatus nach SZT</b>	<b>dmft/DMFT-Index nach SZT</b>	<b>Plaque-Index nach O'Leary in %</b>
<b>Gruppe 1 (n=5)</b>			
	19,38	2	8,9
	16,02	0	11
	9,95	0	11,45
	22,85	12	12
	7,3	1	18
<b>Mittelwert:</b>	<b>15,1</b>	<b>3</b>	<b>12,27</b>
<b>Gruppe 2 (n=8)</b>			
	12,82	2	26
	14,19	0	29
	12,08	0	30
	12,49	0	35
	24,47	5	52
	14,21	8	58,9
	21,55	3	62,6
	9,12	4	67
<b>Mittelwert</b>	<b>15,12</b>	<b>2,75</b>	<b>44,94</b>
<b>Mittelwert: (gesamt)</b>	<b>15,11</b>	<b>2,85</b>	<b>32,37</b>

Bei den Patienten (n=13), die in der Zahnklinik oder beim Hauszahnarzt vorstellig wurden, wurde der Plaque-Index nach O'Leary erhoben.

Das durchschnittliche Alter bei der Befunderhebung nach SZT lag bei 15,11 Jahren (7,30 - 24,47).

Der durchschnittliche Plaque-Index lag bei 32,37% (8,9-67,0%).

Anzustreben ist ein Plaque-Index von 0-20% um eine gute Mundgesundheit zu gewährleisten, wobei 0-10% für eine exzellente, 10-25% für eine gute, 25-75% für eine mittelmäßige und über 75% für eine schlechte Mundhygiene stehen (56, 57, 40).

### **Gruppe 1:**

5 (38,46%) von 13 Patienten wiesen einen niedrigen Plaque-Index von 12,27 (8,9-18%) auf. Dies spricht für eine gute bis sehr gute Mundhygiene. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten lag bei 15,1 Jahren.

Trotz eines niedrigen Plaque-Index ist der DMFT-Wert von 3 erhöht. Zurück zuführen ist dieser hohe Wert nur auf einen Patienten dieser Gruppe, der einen hohen DMFT-Wert von 12 bei einem niedrigen Plaque-Index von 12% aufwies.

Die anderen Patienten weisen geringe Plaque-Werte sowie niedrige DMFT/dmft-Werte auf.

### **Gruppe 2:**

8 (61,54%) der 13 Patienten wiesen einen durchschnittlichen Plaque-Wert von 44,94% auf. Dies spricht für eine ordentliche oder/aber nicht korrekt ausgeführte Mundhygiene. Eine schlechte Mundhygiene mit Plaque-Werten über 75% weist kein Patient auf.

Durchschnittlich waren die Patienten dieser Gruppe 15,12 Jahre alt.

Der DMFT-Wert dieser Patientengruppe lag bei 2,75 und ist daher geringfügig niedriger als der DMFT-Wert der Gruppe 1.

### **5.3.2 Abhängigkeit des dmft-/DMFT-Wertes von der Art der Therapie: Chemotherapie oder Chemotherapie und Bestrahlung**

Von den 13 vorstelligen Patienten erhielten sechs (46,15%) zusätzlich zur Chemotherapie eine Ganzkörperbestrahlung.

Vergleicht man die DMFT bzw. dmft-Werte der Patienten, die eine Bestrahlung erhalten haben mit den sieben Patienten, die nicht bestrahlt wurden, erhält man folgendes Ergebnis:

**Tabelle 16: Abhängigkeit des DMFT/dmft-Index von der Art der Therapie, n=13**

<b>Therapie</b>	<b>DMFT/dmft-Wert vor SZT</b>	<b>DMFT/dmft-Wert nach SZT</b>	<b>Plaque-Index in %</b>
Chemotherapie	2	8	58,9
Chemotherapie	0	0	35
Chemotherapie	2	3	61,6
Chemotherapie	0	0	11,45
Chemotherapie	0	4	67
Chemotherapie	0	12	12
Chemotherapie	0	0	29
<b>Mittelwert:</b>	<b>0,57</b>	<b>3,86</b>	<b>39,38</b>
Chemotherapie und Bestrahlung	2	2	26
Chemotherapie und Bestrahlung	1	0	30
Chemotherapie und Bestrahlung	0	2	8,9
Chemotherapie und Bestrahlung	0	1	18
Chemotherapie und Bestrahlung	4	5	52
Chemotherapie und Bestrahlung	0	0	11
<b>Mittelwert:</b>	<b>1,17</b>	<b>1,67</b>	<b>24,32</b>

Es zeigt sich, dass Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie eine Strahlentherapie erhalten haben, eine Erhöhung des DMFT-Wertes um 0,5 erfahren (Vergleich vor und nach SZT).

Patienten, die ausschließlich durch Chemotherapeutika therapiert wurden, weisen einen geringfügig höheren Plaque-Index auf (39,38%), zeigen jedoch eine Erhöhung des DMFT-Wertes um 3,29.

Die Auswertung des DMFT-Wertes der 13 Patienten zeigt in vorliegender Untersuchung, dass die Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, einen

DMFT-Wert von 0,57 vor und nach SZT von 3,86.

Die sechs Patienten, die zusätzlich mit einer TBI therapiert wurden wiesen vor SZT einen DMFT-Index von 1,17 und nach SZT einen DMFT von 1,67 auf.

Es zeigt sich jedoch, dass laut vorliegender Untersuchung Patienten, die zusätzlich mit einer TBI behandelt wurden, geringere DMFT-Werte nach SZT aufweisen als Patienten, die ausschließlich mit Chemotherapeutika behandelt wurden.

### 5.3.3. Mukositis-Grad

Der Mukositis-Grad wird standardmäßig in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie für alle Patienten erfasst.

Die Einteilung der Mukositis erfolgt in Münster nach der CTCAE.

Der Schweregrad teilt sich von 0-5 auf, wobei Schweregrad 0 klinisch asymptomatisch bis zu milden Symptomen reicht und Schweregrad 5 mit dem Tod einhergeht.

**Tabelle 17: Mukositis-Grad bei n=78**

<b>Mukositis Grad</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>0</b>	0
<b>1</b>	13 (16,67)
<b>2</b>	17 (21,79)
<b>3</b>	30 (38,46)
<b>4</b>	15 (19,23)
<b>5</b>	0

Da sich die wesentliche Ergebnisse auf 13 Patienten beziehen, wurde in unten stehender Tabelle die Mukositis-Grade der 13 Patienten ausgewertet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Mukositis-Grad und den DMFT/dmft-Werten der 13 Patienten herzustellen.

**Tabelle 18: Mukositis-Grad bei n=13**

<b>Mukositis Grad</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>0</b>	0
<b>1</b>	2 (15,38)
<b>2</b>	5 (38,46)
<b>3</b>	3 (23,08)
<b>4</b>	3 (23,08)
<b>5</b>	0

### 5.3.3.1 Abhängigkeit der DMFT/dmft-Werten vom Schweregrad der Mukositis

**Tabelle 19: Abhängigkeit der DMFT/dmft-Werten vom Schweregrad der Mukositis bei 13 Patienten**

Patienten	Mukositis-Grad	DMFT/dmft vor SZT	DMFT/dmft nach SZT	Plaques-Index in %
	1	0	0	35
	1	0	1	18
<b>Mittelwert</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>26,5</b>
	2	0	0	29
	2	0	2	8,9
	2	1	0	30
	2	0	4	67
	2	0	0	11,45
<b>Mittelwert</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>	<b>1,2</b>	<b>29,27</b>
	3	2	8	58,9
	3	2	3	61,8
	3	0	12	12
<b>Mittelwert</b>	<b>3</b>	<b>1,33</b>	<b>7,67</b>	<b>44,17</b>
	4	0	0	11
	4	4	5	52
	4	2	2	26
<b>Mittelwert</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2,33</b>	<b>29,67</b>

Aus Tabelle 19 geht hervor, dass der DMFT/dmft-Index vor und nach SZT mit dem Schweregrad der Mukositis zu korrelieren scheint. Bei den Patienten, die einen Mukositis-Grad von 0 aufwiesen, lag nach SZT ein geringer DMFT-Wert von 0,5 vor. Mit steigendem Mukositis-Grad von z.B. 2, wiesen die Patienten nach SZT einen höheren DMFT-Wert auf (1,2).

In der Gruppe der Patienten, die unter einer Mukositis mit dem Schweregrad 3 litten, zeigt sich ein sehr hoher DMFT-Wert nach SZT. Dieser liegt bei 7,67. Jedoch wies diese

Gruppe auch einen aktuell erhöhten Plaque-Index von 44,17 auf.

Patienten mit einem Mukositis Grad 4 hatten nach SZT durchschnittlich einen DMFT-Wert von 2,33.

Der aktuelle Plaque-Index von Gruppe 1,2 und 4 lag zwischen 26,5% und 29,67%. Dieser liegt im Normbereich einer akzeptablen Mundhygiene.

### **5.3.4 Akute/Chronische Graft-Versus-Host-Erkrankung**

Die Unterteilung in eine akute und eine chronische Form erfolgt je nach Zeitpunkt des Auftretens (+/- 100 Tage nach Stammzelltransplantation) und nach der klinischen Manifestation (24).

#### **5.3.4.1 Akute Graft-versus-host-Erkrankung:**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung und den DMFT-Werten zu erläutern, werden in Tabelle 20 der Schweregrad der aGVHD der 13 Patienten angegeben

**Tabelle 20: Statistik: Schweregrad aGVHD**

<b>Schweregrad aGVHD</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>0</b>	7 (53,85)
<b>1</b>	1 (7,69)
<b>2</b>	4 (30,77)
<b>3</b>	1 (7,69)
<b>4</b>	0

### 5.3.4.2 Zusammenhang von aGVHD und DMFT-Wert

**Tabelle 21: Zusammenhang von aGVHD und DMFT-Wert**

aGVHD	Anzahl Patienten	Durchschnittlicher Schweregrad	DMFT-Wert vor SZT	DMFT-Wert nach SZT	Plaque-Index in %
<b>Nicht vorhanden</b>	7	0	0,43	2,86	33,58
<b>Vorhanden</b>	6	2	1,33	2,83	30,97

Untersucht wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer aGVHD und dem DMFT-Index.

6 von 13 Patienten litten nach SZT unter einer aGVHD. Diese Nebenwirkung der allogenen SZT bewirkte jedoch keine Erhöhung des DMFT-Wertes.

Patienten, die nach SZT nicht unter einer aGVHD litten, zeigten mit 2,86 sogar einen leicht erhöhten DMFT-Wert im Vergleich zu den Patienten, die eine aGVHD entwickelten (DMFT-Wert 2,86).

Es besteht vermutlich kein Zusammenhang zwischen einer aGVHD und einer Erhöhung des DMFT-Wertes im Vergleich zu Patienten, die nicht unter einer aGVHD litten.

Der Plaque-Index beider Patientengruppen ist mit 33,58% und 30,97% ist annähernd gleich. Dies zeigt, dass das Mundhygieneverhalten beider Gruppen ähnlich ist.

### 5.3.4.2 Zusammenhang von Chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung und DMFT-Werten

**Tabelle 22: Zusammenhang von cGVHD und DMFT-Werten**

Chronische GVHD	Anzahl Patienten	DMFT vor SZT	DMFT nach SZT	Plaque-Index in %
<b>Nicht vorhanden</b>	10	0,5	2	24,30
<b>Vorhanden</b>	3	2	5,67	59,30

Drei von 13 Patienten (23,08%) litten an einer chronischen GVHD. 76,92% (n=10) wiesen keine Anzeichen einer cGVHD auf.

Patienten, die an einer cGVHD litten, zeigten mit 5,67 einen höheren DMFT-Index nach



SZT im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine cGVHD erkennbar war. Letztere Patientengruppe wies einem DMFT-Wert von 2 auf.

Berücksichtigt werden müssen jedoch die unterschiedlichen Plaque-Indizes beider Gruppen.

Bei Patienten mit cGVHD lag der Plaque-Index mit 59,30% mehr als doppelt so hoch, wie der Plaque-Index der Patienten, die nicht unter einer cGVHD litten (24,30%).

Es besteht daher die Möglichkeit, dass nicht das Vorhandensein einer cGVHD ursächlich für eine Erhöhung des DMFT-Wertes ist, sondern der hohe Plaque-Index von 59,30%, der für eine unzureichende Mundhygiene spricht.

### 5.3.5 dmft/DMFT-Index in Abhängigkeit von Fissurenversiegelungen

Unterteilt wurden die 13 Patienten nach der Anzahl der Fissurenversiegelung **nach** SZT

1. Gruppe 1: n=6, keine Fissurenversiegelung nach SZT
2. Gruppe 2: n=7, mindestens 1 Fissurenversiegelung nach SZT

**Tabelle 23: dmft/DMFT-Index in Abhängigkeit von Fissurenversiegelungen**

	<b>Fiss vor SZT (Durchschnitt)</b>	<b>DMFT vor SZT</b>	<b>Fiss nach SZT</b>	<b>DMFT nach SZT</b>	<b>Plaque-Index in %</b>
<b>Gruppe 1 (n=6)</b>	0,17	0,33	0	4,5	29,38
<b>Gruppe 2 (n=7)</b>	0,43	1,29	5,43	1,43	34,94

Der DMFT-Index steht laut vorliegender Untersuchung in Abhängigkeit zu der Anzahl der Fissurenversiegelungen, die Patienten nach der SZT erhalten haben.

Vor SZT lag die durchschnittliche Anzahl der Gruppe 1 bei 0,17 nach SZT bei 0. Diese Patienten wiesen mit 4,5 einen erhöhten DMFT-Wert nach SZT auf.

Patienten, die nach SZT mindestens eine Fissurenversiegelung erhielten (durchschnittlich 5,43), wiesen nach SZT einen deutlich niedrigen DMFT-Wert von 1,43 auf.

Der Plaque-Index war bei beiden Gruppen mit 29,38% (Gruppe 1) und 34,94% (Gruppe 2) ähnlich und hat daher eine zu vernachlässigende Auswirkung auf die DMFT-Werte nach SZT.

#### **5.4 Persistierende und temporäre Nebenwirkung einer SZT**

##### **5.4.1 Persistierende Veränderungen der Zahnhartsubstanz**

Durch den Einsatz von Chemotherapeutika und Bestrahlung während der Therapie kann es zu Veränderungen der Zahnhartsubstanz kommen.

Bei 3 der 13 nach SZT vorstelligen Patienten wurden Veränderungen der Zahnhartsubstanz festgestellt:

**Tabelle 24: Dentaler Befund: Patientenbeispiel 1**

<b>Diagnose</b>	<b>Therapie</b>	<b>Alter bei 1. SZT</b>	<b>Alter bei 2. SZT</b>	<b>Alter bei Zahnstatus nach SZT</b>
LCH	Chemotherapie	2,94 Jahre	3,66 Jahre	9,12 Jahre

##### **Dentaler Befund: Patientenbeispiel 1**

Die Zähne 12 und 22 zeigten bleibende Veränderungen der Zahnhartsubstanz.

Das Dentin beider seitlicher Schneidezähne lag punktförmig frei und zeigte sich bei Berührung mit der zahnärztlichen Sonde weicher als der umliegende Zahnschmelz, war jedoch nicht schmerzempfindlich. Oberhalb des freiliegenden Dentins zeigt sich eine Einkerbung. Beide Veränderungen sind auf eine geringe Dichte des Schmelzes zurückzuführen. Ursächlich für die verminderte Schmelzdicke sind Störungen der Mineralisation während der Entwicklungsphase der seitlichen Schneidezähne. Diese beginnt mit der Mineralisation im ersten Lebensjahr und endet mit der Kronenbildung im 4-5. Lebensjahr (5).

Im Alter von 2,94 Jahren erhielt der Patient Chemotherapeutika zur Konditionierung vor SZT, im Alter von 3,66 Jahren eine zweite Chemotherapie vor SZT aufgrund eines Rezidivs.

Eine Bestrahlung erhielt der Patient während seiner Therapie nicht.

Abbildung 10: Patient: Schmelzhypoplasie an 12, 22 nach SZT



**Tabelle 25: Dentaler Befund: Patientenbeispiel 2**

<b>Diagnose</b>	<b>Therapie</b>	<b>Alter bei SZT</b>	<b>Alter bei Zahnstatus nach SZT</b>
Thalassämie	Chemotherapie	3,66 Jahre	9,12 Jahre

**Dentaler Befund: Patientenbeispiel 2**

Der Zahnschmelz der Zähne 34, 35, 44, 45 des betroffenen Patienten wies eine gelblich bis grau-braune Verfärbung auf. Zurückzuführen ist die Verfärbung der Prämolaren auf eine Störung der schmelzbildenden Zellen (Ameloblasten). Ihre Funktion wurde möglicherweise durch Chemotherapeutika im Alter von 3,66 Jahren bei Konditionierung vor SZT gestört.

Die Mineralisation der Prämolaren beginnt im Alter von 1,75-2.5 Jahren. Die Mineralisation der ersten Prämolaren im Unterkiefer beginnt früher. Abgeschlossen ist die vulnerable Phase der Mineralisation im Alter von 5-7 Jahren (5). In die Zeitspanne von Mineralisationsbeginn und Abschluss der Kronenbildung fällt die Chemotherapie. Eine Ganzkörperbestrahlung erhielt der Patient nicht.

Abbildung 11: Patient: Schmelzhypoplasie der Zähne 44, 45 nach konservativer Versorgung mit Komposit



**Tabelle 26: Dentaler Befund: Patientenbeispiel 3**

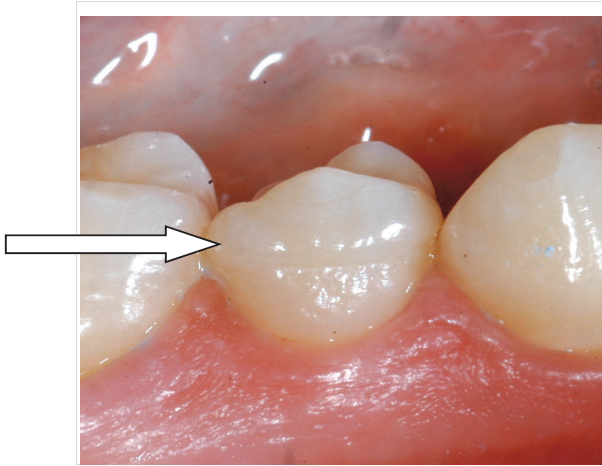
<b>Diagnose</b>	<b>Therapie</b>	<b>Alter bei SZT</b>	<b>Alter bei Zahnstatus nach SZT</b>
Morbus Farber	Chemotherapie	3,91 Jahre	14,19 Jahre

**Dentaler Befund: Patientenbeispiel 3**

Es zeigte sich eine Schmelzhypoplasie an den Molaren 17, 27, 37, 47 sowie an den Prämolaren 35, 45. Der Schmelz zeigte eine deutliche Einkerbung auf Höhe des Kronenäquators. Der Schmelz wies eine verminderte Dicke auf, war jedoch nicht schmerzempfindlich noch taktil von gesundem Schmelz zu unterscheiden.

Ursächlich sind die Auswirkungen der Chemotherapeutika im Rahmen der SZT im Alter von 3,91 Jahren. Die Mineralisation der zweiten Molaren in Ober- und Unterkiefer beginnt im Alter von 2,5-3 Jahren und endet mit dem Abschluss der Kronenentwicklung im Alter von 7-8 Jahren. Die ersten und zweiten Prämolaren weisen einen geringfügig früheren Mineralisationsbeginn auf. Die Mineralisation erfolgt im Unterkiefer im Alter von 1,75-2,5 Jahren. Die Kronenbildung endet im Alter von 5-7 Jahren (5).

Die schädigende Wirkung der frühkindlichen Chemotherapie zeigt sich in diesem Patientenbeispiel an einer Störung der Ameloblasten. Eine Radiotherapie wurde bei diesem Patienten nicht angewandt.



*Abbildung 12: Patient: Schmelzhypoplasie an Zahn 45*

#### **5.4.2 Röntgenbefund vor SZT**

Die Auswertung der 61 vorliegenden OPGs vor SZT zeigte folgende Ergebnisse:

Bei drei der 61 Patienten zeigten sich insgesamt sechs Nichtanlagen. Davon waren ein Milchzahn und fünf permanente Zähne betroffen. Des Weiteren zeigte sich bei einem Patienten eine Veränderung beider seitlicher Schneidezähne. Diese stellten sich als Zapfenzähne dar. Da diese Veränderung bereits vor SZT vorlag, stehen diese nicht im Zusammenhang mit Chemo- oder Radiotherapie. Die verbleibenden 58 Röntgenbilder der Patienten sind ohne Besonderheit. Die Röntgenbilder der 13 Patienten, die an vorliegender Untersuchung teilnahmen, zeigten keine Veränderungen. Nach SZT konnten aus Strahlenschutzgründen keine weiteren Röntgenbilder angefertigt werden.

#### **5.4.3 Schleimhautbefund nach SZT**

Die Schleimhäute der Patienten wurden nach möglichen Folgen einer GVHD untersucht. Die Unterteilung in eine akute und eine chronische Form erfolgt je nach Zeitpunkt des Auftretens (+/- 100 Tage nach Stammzelltransplantation) und nach der klinischen Manifestation (24).

Da zwischen SZT und Erhebung des Schleimhautbefundes in der Zahnklinik oder beim HZA deutlich mehr als 100 Tage liegen, ist mit einer akuten Form der GVHD nicht zu rechnen.

Der Schleimhautbefund wurde bei 13 Patienten nach SZT erhoben:

Drei der 13 Patienten wiesen eine unterschiedliche Problematik der Mundschleimhaut auf.

Bei 10 der 13 Patienten konnte keine Veränderungen der Mundschleimhaut festgestellt werden.

**Tabelle 27: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 1**

Diagnose	Therapie	Alter bei SZT	Alter bei Zahnstatus nach SZT
CML	Chemotherapie und TBI	14,48 Jahre	24,47 Jahre

**Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 1**

Deutliche Veränderungen der Mundschleimhaut als Symptome einer chronischen GVHD zeigten sich 10 Jahre nach SZT. Die cGVHD führte bei diesem Patienten zu einer landkartenartigen Zeichnung der Schleimhaut der Wangen, der Zunge und des Gaumens mit weißen Streifen und Flecken (96).

Die betroffenen Schleimhäute reagierten laut Patient sehr empfindlich gegenüber scharfen Gewürzen und Säuren. Ebenfalls kräftigeres Zähneputzen bereitete ihm Schmerzen. Zusätzlich wies der Patient eine chronisch granulierende Entzündung am Zungenrand links auf.

*Abbildung 13: Patient ca. 10 Jahre nach SZT: cGVHD der Mundschleimhaut*



Abbildung 14: Patient ca. 10 Jahre nach SZT: Ulcus, chronisch granulierende Entzündung, Zungenrand links, keine Malignität



**Tabelle 28: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 2**

Diagnose	Therapie	Alter bei SZT	Alter bei Zahnstatus nach SZT
Hybridleukämie	Chemotherapie	11,75 Jahre	14,21 Jahre

**Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 2**

Das Zahnfleisch war deutlich gerötet. In Regio 13 zeigten sich eine kreisrunde, rötliche Veränderung des Zahnfleisches (siehe Pfeil in Abbildung 15). Der Gingivasaum war dort deutlich verdickt. Eine Zahnfleiscentzündung durch mangelhafte Mundhygiene ist anzunehmen. Anzeichen einer cGVHD konnten nicht festgestellt werden. Für eine Zahnfleiscentzündung durch Plaque spricht die beginnenden Demineralisationserscheinungen an den Zähnen 13 und 12.

Abbildung 15: Patient: Kreisrunde rötliche Veränderung des Zahnfleisches Regio 13



**Tabelle 29: Schleimhautbefund: Patientenbeispiel 3**

<b>Diagnose</b>	<b>Therapie</b>	<b>Alter bei SZT</b>	<b>Alter bei Zahnstatus nach SZT</b>
AML	Chemotherapie und TBI	6,02 Jahre	16,02 Jahre

**Schleimhautbefund:**

Bei Patient 3 (kein Bild vorhanden) zeigte sich eine geringgradige Gingivahyperplasie. Das Zahnfleisch zeigte keine Entzündungszeichen und keine Druckdolenz. Gingivahyperplasien können als Nebenwirkungen einer SZT auftreten.

**5.5 Auswertungen des Fragebogens:**

13 Patienten wurde bei der Vorstellung in der Zahnklinik oder beim HZA ein Fragebogen ausgehändigt.

Der Fragebogen umfasst 14 Fragen.

**5.5.1 Teil 1: Allgemeine Information:**

**Frage 1.0**

Jeder der 13 Patienten wurden vor der SZT in der Zahnklinik des UKM vorstellig.

**Frage 1.1**

Alle Patienten wurden vor SZT in der Zahnklinik des UKM vorstellig.

**5.5.2 Teil 2: Mund- und Zahnpflege während des Krankenhausaufenthaltes**

**Frage 2.0**

Die Frage nach der Verwendung von Fluoridgelelen oder fluoridhaltigen Mundspülungen ergab, dass 23,01% (n=3) diese regelmäßig anwendeten. Alle Patienten verwendeten Elmex geleé einmal wöchentlich.

76,90% (n=10) der befragten Patienten bzw. deren Eltern gaben an, dass sie Fluoridgele oder fluoridhaltige Mundspülungen nicht verwendeten.



### **Frage 2.1**

Jedoch gaben sieben der 13 Patienten (53,85%) an, ihren Mund anderweitig zu spülen. Vier Patienten spülten mit Tee, zwei mit Wasser und ein Patient wechselte zwischen Wasser und Tee.

Sechs (46,15%) der 13 Patienten spülten während ihres Krankenhausaufenthaltes nicht.

### **Frage 2.2**

Keiner der 13 Patienten trug während der Zeit im Krankenhaus Fluordierungsschienen.

### **Frage 2.3**

Die Patienten wurden nach ihren Beschwerden während ihrer Zeit im Krankenhaus gefragt: Anzukreuzen waren verschiedene Arten der Beschwerden: Mundbrennen, Zahnfleischbluten, Schmerzen beim Essen, Zahnfleischrötungen, Mundtrockenheit und Zahnfleischschwellungen. Mehrfachnennungen waren möglich.

Insgesamt litten 76,92% der Patienten (n=10) unter mindestens einer der aufgeführten Beschwerden. Am häufigsten litten diese Patienten unter Mundbrennen (n=6) und Zahnfleischbluten (n=6). Gefolgt wurden diese Beschwerden von Schmerzen beim Essen (n=5), Zahnfleischrötungen (n=4) und Mundtrockenheit (n=3). Am wenigsten litten die Patienten unter Zahnfleischschwellungen (n=3).

23,08% (n=3) der Patienten gaben keine Beschwerden während ihres Krankenhausaufenthaltes an.

### **Frage 2.4**

Auf die Frage, ob sich ihre Zahnpflegegewohnheiten während der Erkrankung veränderten hätten, antwortete die Mehrheit (53,85%, n=7) mit „Ja“. Vier der sieben Patienten berichteten von einer intensiveren Zahnpflege, die übrigen drei Patienten machten keine Angaben.

Bei 46,15% (n=6) der Patienten veränderte sich die Zahnpflege nach eigenen Angaben nicht.

### **5.5.3 Teil 3: Zahnpflege aktuell:**

#### **Frage 3.0**

100% der Patienten gehen zweimal im Jahr zur zahnärztlichen Kontrolle.

#### **Frage 3.1**

Während ihrer Kontrollbesuche beim Zahnarzt lassen 15,38% (n=2) jedes Mal eine professionelle Zahnreinigung durchführen. Bei 23,08% (n=3) der Patienten wird dieses Angebot der Zahnärzte einmal jährlich wahrgenommen.

Bei 46,15% wird eine professionelle Zahnreinigung seltener als einmal im Jahr durchgeführt, 15,38% erhielten diese noch nie.

#### **Frage 3.2**

Die Frage nach der Häufigkeit des Zahnputzen am Tag ergab, dass 92,31% (n=12) ihre Zähne mindestens zweimal am Tag putzen sowohl morgens als auch abends. Nur ein (7,69%) Patient putzt seine Zähne einmal am Tag.

#### **Frage 3.3**

Zweidrittel (n=9) der Patienten benutzen seltener als einmal wöchentlich Zahnseide. Drei (23,08%) der 13 Patienten verwenden einmal die Woche Zahnseide und nur bei einem (7,69%) Patienten findet die Zahnseide jeden Tag Anwendung.

#### **Frage 3.4**

Auch aktuell wurden die Patienten nach der Verwendung von fluoridhaltigen Gelen und Mundspülungen gefragt. 61,54% (n=8) der Patienten benutzen fluoridhaltige Präparate. Sieben dieser verwenden Elmex geleé einmal wöchentlich, ein Patient führte eine dreimonatige Kur mit hochfluoridhaltiger Zahnpasta durch.

38,64% der Patienten verwenden aktuell keine fluoridhaltigen Präparate.

#### **Frage 3.4**

Ob bleibende Veränderungen an den Zähnen oder der Schleimhaut vorhanden sind, wurde durch die Patienten selber oder den behandelnden Zahnarzt festgestellt.

Bei 46,15% der Patienten traten Veränderungen auf. Bei drei Patienten wurden

Schmelzhypoplasien festgestellt, zwei Patienten litten unter Schleimhautveränderungen wie dem Auftreten eines Lappenfibroms sowie den Nebenwirkung einer cGVHD. Die deutliche Zunahme von kariösen Läsionen wurde von einem Patienten selbst festgestellt und durch den behandelnden Zahnarzt bestätigt.

53,85% blieben unberührt von bleibenden Veränderungen der Schleimhaut und der Zähne.

### **Frage 3.5:**

Aktuell leiden noch 38,46% der Patienten unter Beschwerden des Mundraumes. Sechs mögliche Beschwerdeformen konnten angekreuzt werden und Mehrfachnennungen waren möglich.

60% der Patienten leiden aktuell unter Zahnfleischbluten, davon zwei Patienten unter Schmerzen beim Essen, gefolgt von Zahnfleischschwellungen, Mundbrennen und Zahnfleischrötungen (je ein Patient). Über Mundtrockenheit beschwerte sich kein Patient. 61,54% fühlten sich aktuell beschwerdefrei.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Mundhygiene, Plaque-Index und DMFT-Werten herzustellen, wurden die Mundpflegegewohnheiten der dreizehn Patienten einzeln untersucht.

Dabei wurde ein Punktesystem angelegt, in welchem die Patienten für jede positive Mundhygienemaßnahme einen Punkt erhielten. Unterteilt wurde die Mund- und Zahnpflegegewohnheiten in einem Zeitraum während des Krankenhausaufenthaltes der Patienten und aktuell. Abschließend werden die Ergebnisse in Zusammenhang zu den Plaque-Werten dargestellt.

So lässt sich klären, ob eine gute Mundhygiene die Entwicklung kariöser Läsionen verhindern kann oder ob diese alleinig als Nebenwirkung einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten:

Die minimale Anzahl der Punkte liegt bei 0, die maximal zu erreichenden Punkte liegen im Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes bei drei Punkten, aktuell können mit guter Zahnpflege sechs Punkte erreicht werden. Zusammen können acht Punkte erreicht werden.

#### **5.5.4 Auswertung der Ergebnisse der Zahnpflege während des Krankenhausaufenthaltes:**

##### **Gruppe 1: Anzahl der Punkte 1**

Drei der 13 Patienten unternahmen im Krankenhaus keine Mundhygienemaßnahmen, die zum Erreichen von Punkten führten. Der durchschnittliche DMFT-Wert dieser Patienten lag bei 3,33.

##### **Gruppe 2: Anzahl der Punkte: 2**

Sieben der 13 Patienten erreichten mit ihren im Krankenhaus durchgeführten Mund- und Zahnpflegegewohnheiten je einen Punkt. Der DMFT-Wert lag bei 3 und somit niedriger als bei der ersten Gruppe.

##### **Gruppe 3: Anzahl der Punkte: 3**

Vier Patienten erreichten durch ihre Mundpflegegewohnheiten zwei von drei Punkten. Der DMFT-Wert lag mit 2,25 niedriger als bei Gruppe 1 und 2.

Die maximale Punktzahl wurde von keinem der dreizehn Patienten erreicht, da niemand Fluoridierungsschienen im Krankenhaus trug.

#### **5.5.5 Auswertung der Ergebnisse der Zahnpflege aktuell:**

Bei der aktuellen Zahnpflege sind maximal fünf Punkte zu erreichen. Aufgrund unterschiedlicher Punkte wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt:

##### **Gruppe 1: Anzahl der Punkte 2**

Zwei der 13 Patienten erreichten durch ihre Zahnpflegegewohnheiten aktuell nur zwei der möglichen fünf Punkte. Der Plaque-Index (56,8%) sowie der DMFT-Wert dieser Gruppe (4) waren hoch.

##### **Gruppe 2: Anzahl der Punkte 3**

Sechs Patienten zeigten eine bessere aktuelle Mundpflege und erreichten drei Punkte. Ihr Plaque-Index lag mit 31,63% deutlich niedriger als der der Gruppe 1. Dies spiegelte sich auch in den DMFT-Werten wider, die bei in dieser Gruppe bei 2,83 lagen.

**Gruppe 3: Anzahl der Punkte 4**

Vier Punkte erreichten vier der 13 Patienten durch gute Mundhygiene. Der Plaque-Index lag mit 26,36% im guten Bereich. Durch gute Mundhygienemaßnahmen und niedrige Plaque-Werte erreichte diese Patientengruppe einen DMFT-Wert von 0.

**Gruppe 4: Anzahl der Punkte 5**

Die Gruppe mit der besten Mund- und Zahnpflege bestand nur aus einem Patienten. Dieser wies trotz optimaler aktueller Zahnpflege, welche durch einen niedrigen Plaque-Index von 12% bestätigt wurde, einen DMFT-Wert von 12 auf.

Mögliche Ursachen für das Abweichen werden im Diskussionsteil besprochen.

## **6. Diskussion**

Die allogene Stammzelltransplantation findet Anwendung bei den meisten malignen hämatologischen Erkrankung und Knochenmark-Erkrankungen, wenn konventionelle Therapieversuche nicht zum Erfolg geführt haben.

Die Hauptindikationen sind akute und chronische Leukämien, wenn die Patienten ein Rezidiv erlitten haben. Andere hämatologische Erkrankungen werden ebenfalls, aber seltener mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt, nichtsdestotrotz stellt die Stammzelltransplantation hier die einzige kurative Therapie dar.

Weitere Indikationen sind gutartige Erkrankungen, die jedoch eine schlechte Prognose aufweisen wie z.B. die Aplastische Anämie (71, 34).

Die Therapie verspricht insbesondere im Kindes- und Jugendalter großen Erfolg, ist jedoch auch gekennzeichnet durch verschiedene Nebenwirkungen.

Die größten Schwierigkeiten nach allogener Stammzelltherapie bereiten das Auftreten einer Transplantat-Abstoßungsreaktion und einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Letztere Reaktion führt zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität. Bedingt werden diese durch die Destruktion von Haut, Schleimhaut sowie Darm und Leber (45). Jedoch können auch Veränderungen an der Zahnhartsubstanz auftreten.

Ob jedoch eine Zunahme von kariösen Läsionen als Nebenwirkung einer allogenen Stammzelltransplantation auftritt, sollte im Rahmen dieses Projektes untersucht werden.

### **6.1 Zweck der Untersuchung**

Untersucht wurde, ob und wie sich eine allogene Stammzelltherapie auf die Zähne von Kindern und Jugendlichen auswirkt und ob die Nebenwirkungen durch effiziente Vorsorge und Mundhygienemaßnahmen minimiert werden können.

Zweck der Untersuchung ist es die zahnärztliche Vor- und Nachsorge dieser Patienten zu verbessern und somit mögliche beeinflussbare Nebenwirkungen wie Karies zukünftig zu verringern.

## 6.2 DMFT-Index im Vergleich mit der DMS IV

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung demonstrieren, dass Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine allogene Stammzelltherapie erhielten, eine erhöhte Anzahl kariöser und gefüllter Zähne (DMFT-Index) aufweisen als gleichaltrige gesunde Probanden.

Verglichen werden die untersuchten Patienten (n=13) mit Kindern und Jugendlichen, bei denen im Rahmen der Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) aus dem Jahr 2005 der DMFT/dmft-Index erhoben wurde.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Untersuchung lag vor SZT bei 9,05 Jahren, bei erneuter Befunderhebung nach SZT bei 15,11 Jahren.

**Tabelle 30: Anstieg des DMFT-Index bei Patienten vor und nach SZT im Vergleich zu der DMS IV**

	DMFT (9 Jahre)	DMFT (12 bzw. 15 Jahre)
<b>DMS IV</b>	0,7	1,8
<b>Patienten der Untersuchung</b>	0,85	2,85

**Tabelle 31: Zusammensetzung des DMFT-Wertes bei Patienten vor und nach SZT im Vergleich zu der DMS IV**

	DMS IV		Patienten dieser Untersuchung
<b>DMFT (9 Jahre)</b>	0,7	<b>DMFT (9 Jahre) vor SZT</b>	0,85
• „decayed teeth“	0,2	• „decayed teeth“	0,38
• „filled teeth“	0,7	• „filled teeth“	0,46
• „missed teeth“	0	• „missed teeth“	0
<b>DMFT (12 Jahre)</b>	1,8	<b>DMFT (15 Jahre) nach SZT</b>	2,85
• „decayed teeth“	0,4	• „decayed teeth“	0,31
• „filled teeth“	1,4	• „filled teeth“	2,54
• „missed teeth“	0,1	• „missed teeth“	0

Verglichen werden die Werte vor SZT mit den durchschnittlichen DMFT-Werten für die 12-Jährigen Patienten der DMS IV. Dabei weisen die 12-Jährigen einen DMFT -Wert von 0,7 auf. Dieser teilt sich auf in 0,2 „decayed teeth“ und 0,5 „filled“ und 0 „missed teeth“ auf.

Bei den Patienten vorliegender Untersuchung liegt der durchschnittliche DMFT-Index bei 0,85 vor SZT. Dieser teilt sich in 0,38 „decayed“ und 0,46 „filled teeth“ auf. Der Wert für „missed teeth“ liegt hier ebenfalls bei 0.

Der DMFT-Index der DMS IV und der DMFT-Index vor SZT der vorliegenden Untersuchung zeigt nur eine geringe Abweichung von 0,15.

Anders stellen sich die Werte nach SZT dar. Diese werden mit dem durchschnittlichen DMFT-Wert der 12-Jährigen Patienten der DMS IV-Studie verglichen. Der mittlere DMFT-Wert der DMS IV liegt bei 1,8. Er setzt sich zusammen aus 0,4 „decayed teeth“, 1,4 „filled teeth“ und 0,1 „missed teeth“.

Verglichen mit den DMFT-Indices der vorliegenden 13 Patienten liegt der DMFT-Index mit 1,8 um 1,05 niedriger als bei denjenigen Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine SZT erhielten. Bei Letzteren liegt der DMFT bei 2,85. Der Wert der 13 untersuchten Patienten setzt sich aus 0,31 „decayed“ und 2,54 „filled teeth“ zusammen.

Die Anzahl kariöser und gefüllter Zähne hat im Vergleich zur gesunden Patienten deutlich zugenommen.

Laut einer Studie von Pajari et al. aus dem Jahr 2001 kann eine Zunahme der kariösen Läsionen durch bessere Prophylaxe und Vorsorge verringert bzw. kann ganz verhindert werden. 86,7% der Patienten, die vor der SZT ein kariesfreies Gebiss aufwiesen, zeigen nach drei Jahre nach SZT keine kariösen Läsionen. Ursächlich hierfür ist das Fehlen von Lactobazillen und Candida Bakterien im gesunden Gebiss, die bei Kindern mit kariösen Läsionen nachzuweisen sind (84). Die Studie von Pajari et al. zeigt, dass eine gute Betreuung vor und nach SZT wichtig für die Zahngesundheit dieser Patienten ist und somit einen hohen Stellenwert einnimmt.



### **6.3 Ursachen für die Zunahme der DMFT-Wertes im Vergleich zu gesunden Kindern- und Jugendlichen**

#### **6.3.1 Auswirkungen der Bestrahlung und Chemotherapie auf die Zähne**

Laut einer Studie von Pajari et al. kann Karies als Infektionskrankheit für Kinder, die unter einer Leukämie leiden, gefährliche Auswirkungen haben. Patienten, die im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation mit einer Bestrahlung konditioniert wurden, haben einen höheren DMFT-Wert als Patienten, die nur mit einer Chemotherapie therapiert wurden (85).

Eine Studie von Majorana et al. aus dem Jahr 2000 bestätigt ebenfalls, dass es im Rahmen der Konditionierung durch eine Ganzkörperbestrahlung zu einer Xerostomie kommen kann. Kariöse Läsionen können eine Folge daraus sein (66).

Unsere Untersuchung konnte die Aussagen der vorliegenden Literatur nicht bestätigen.

Es zeigt sich sogar im Gegenteil, dass Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie eine Strahlentherapie erhalten haben, nur eine Erhöhung des DMFT-Wertes um 0,5 erfahren. Patienten, die ausschließlich durch Chemotherapeutika therapiert wurden, weisen einen geringfügig höheren Plaque-Index auf (39,38%), zeigen jedoch eine Erhöhung des DMFT-Wertes um 3,29.

Bei den untersuchten 13 Patienten führte eine zusätzlich Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung nicht zu einer Erhöhung des DMFT-Wertes.

Jedoch fällt auf, dass in dieser Analyse 23,08% der Patienten (n=3), die ausschließlich eine Chemotherapie, erhielten an Veränderungen der Zahnhartsubstanz litten.

Nach einer Studie von Vaughan et al. entwickeln 80% der Patienten nach Stammzelltransplantation im Milch- und Wechselgebiss Abnormitäten der Zahnbildung (110). Diese hohe Zahl kann durch die vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden.

Die Mineralisation, der in der Zahnhartsubstanz veränderten Zähne, fällt bei allen drei Patienten in die Zeit der Chemotherapie. Daher ist diese vermutlich ursächlich für aufgetretene Störung in der Schmelz- und Dentinbildung. Vorliegende Patienten erhielten keine zusätzliche Radiotherapie.

Nach Hölttä et al. werden 50-100% der Patienten die im Kindesalter eine Stammzelltransplantation erhalten haben, eine Agenesie und/oder Mikroodontie der permanenten Zähne entwickeln (43).

Auch die hohen Prozentzahlen von Hölttä et al. können mit vorliegender Untersuchung nicht bestätigt werden. Eine Agenesie und oder Mikroodontie der permanenten Zähne konnten zu dem Zeitpunkt der Untersuchung bei keinem der Patienten diagnostiziert werden. Berücksichtigt werden muss, dass sich sechs der 13 Patienten zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung noch in der Wechselgebissphase befanden.

Mögliche Agenesien und/oder Mikroodontien könnten sich in den nächsten Jahren nach Durchbruch der permanenten Zähne zeigen. Daher wäre es sinnvoll, die Patienten nach dem Abschluss des Zahndurchbruchs zu reevaluierten und neue Befunde zu erheben.

### **6.3.2 Erhöhter Plaque-Index als Ursache für die Zunahme des DMFT/Wertes**

Die mikrobielle Plaque gilt als pathogener Faktor für die Entstehung von Karies. Die Entstehung von Karies ist ein multifunktionaler Prozess, der durch verschiedene Bedingungen beeinflusst wird. Unter anderem ist es den kariogenen Mikroorganismen möglich, organische Säuren, extrazelluläre Dextrane und intrazelluläre Reservekohlenhydrate zu bilden. Dies führt durch fehlende Plaqueentfernung zu einer Demineralisierung, die sich zu einer kariösen Läsion entwickeln kann (11). Durch regelmäßige Plaqueentfernung kann eine Kariesentstehung verhindert werden. Die Durchführung einer professionellen Zahnreinigung sowie einer präventiven topischen Fluorid-Behandlung ist sinnvoll (99).

Die Auswertung der Mundhygienemaßnahmen der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes und heute zeigen deutlich, dass Patienten, die eine gute Mundpflege aufweisen, niedrige Plaquewerte zeigen. Das Auftreten kariöser Läsionen kann dadurch verringert werden.

Es lässt sich feststellen, dass bei 92,31% (n=12) von 100% der Patienten die Mund- und Zahnpflege aktuell und während des Krankenhausaufenthaltes ausschlaggebend für die Entwicklung kariöser Läsionen ist.

Obwohl die Zahn- und Mundpflege während der Erkrankung zeitweise eingeschränkt

ist, haben die Patienten die Möglichkeit durch z.B. Mundspülungen und regelmäßiges Fluoridieren das Auftreten neuer kariöser Läsionen zu reduzieren bzw. zu verhindern. Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes keine ausreichende bzw. mangelhafte Mundhygiene betrieben haben, weisen heute durchschnittlich erhöhte DMFT-Werte auf. Patienten, die aktuell eine gute Mundpflege betreiben, u.a durch regelmäßige Besuche und Zahnreinigungen beim Zahnarzt, weisen einen gleichbleibend niedrigen DMFT-Wert auf. Verstärkt wird dies durch eine gute häusliche Mundhygiene.

Ein Patient (7,69%) nimmt jedoch einen Sonderstatus ein. Dieser Patient weist einen DMFT-Wert von 12 auf, trotz sehr guter Mundhygiene während des Krankenhausaufenthaltes und heute. Bei diesem Patienten treten dauerhaft neue kariöse Läsionen auf, obwohl der Plaque-Index mit 12% für eine sehr gute Mundhygiene spricht.

#### **6.4 Zahnärztliche Betreuung von Patienten bei allogener Stammzelltransplantation**

Aufgrund der vielfältigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen einer SZT auf die Mundgesundheit der betroffenen Patienten sowie die Gefahren, die eine erzwungene Immunsuppression mit sich bringt, übernimmt der Zahnarzt eine wichtige Aufgabe. Eine gewissenhafte Betreuung vor, während und nach der Stammzelltransplantation ist daher von entscheidender Bedeutung.

##### **6.4.1 Zahnärztliche Betreuung vor Stammzelltransplantation**

Die maligne Erkrankung, die als Therapie eine Stammzelltransplantation erfordert, wird nach der Diagnose sofort behandelt. Gerade akute Leukämien sind lebensbedrohende Erkrankungen, bei denen ein frühzeitiger Therapiebeginn wichtig ist. Das Zeitfenster für zahnärztliche Diagnostik und Behandlung ist in diesem Fall sehr klein (113, 37).

Der Patient sollte spätestens einen Monat vor geplantem Therapiebeginn bei einem Zahnarzt vorstellig werden, um einen aktuellen Befund erheben zu lassen.

Je eher die Vorstellung beim Zahnarzt erfolgt, desto besser sind die Prognosen einer wenn nötigen vollständigen Sanierung des Patienten. Eine Sanierung des Patienten ist zwingend erforderlich, da Patienten, die mindestens eine kariöse Läsion vor SZT

aufweisen, ein höheres Risiko ausweisen während der Erkrankung weitere kariöse Läsionen zu entwickeln.

Grundsätzlich gilt, dass vor einer Stammzelltransplantation alle oralen Infektionsherde diagnostiziert und entfernt werden sollten. Dies könnte während der Phase der Aplasie zu Komplikationen führen. Hierzu zählen kariöse Zähne, bei denen eine Restauration nicht erfolgsversprechend ist sowie Zähne mit apikaler Aufhellung, die nicht durch eine Wurzelkanalbehandlung therapiert werden können. Bleibt eine zahnerhaltende Therapie ohne Erfolg, steht eine Exzision als letzte Therapiemöglichkeit an (70).

Ebenso besteht die Gefahr der Perikoronitis bei nicht vollständig durchgebrochenen Molaren. Durch die bedeckende Schleimhaut können Bakterienherde entstehen, die ein potentiell hohes Risiko darstellen (91). Milchzähne sollte die Möglichkeit gegeben werden natürlich auszufallen. Der Patient sollte angewiesen werden diese nicht zu manipulieren, um einer Bakteriämie vorzubeugen. Andernfalls sollte eine Exzision gelockerter Milchzähne vorgezogen werden.

Impaktierte Zähne, Wurzelreste und durchbrechende Weisheitszähne sollten, wenn möglich, drei Wochen vor Therapiebeginn entfernt werden, um eine adäquate Heilung zu erzielen (116).

Kieferorthopädische Apparaturen sollten vor Therapiebeginn entfernt werden, wenn der Patient eine schlechte Mundhygiene aufweist oder die Gefahr einer moderaten bis schweren Mukositis besteht.

Mögliche orale Nebenwirkungen der Medikamente sollten ebenfalls besprochen werden (99).

#### **6.4.1.1 Maßnahmen zur Vorbeugung SZT bedingter oraler Nebenwirkung**

##### **6.4.1.1.1 Professionelle Zahnreinigung zur Kariesprophylaxe vor und nach SZT**

Ebenfalls wird durch die vorliegende Untersuchung deutlich, dass Patienten, die regelmäßig eine Zahnreinigung durch ihren Zahnarzt erhalten, einen niedrigen DMFT-Wert nach SZT aufweisen.

Nur bei einem Patienten stellen sich die Ergebnisse umgekehrt da. Trotz halbjähriger PZR, treten bei diesem Patienten anhaltend neue kariöse Läsionen auf. Dieser Patient hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kariöser Läsionen. Möglich wäre, dass dieser Patient eine erhöhte Anzahl an Lactobacillen und Streptococcus Mutans aufweist, die zu einer erhöhten Kariesanfälligkeit führen. Auch die Zusammensetzung des Speichels und dessen Pufferkapazität spielen eine wichtige Rolle (46). In diesem speziellen Fall erscheinen weitere Untersuchungen sinnvoll.

Über die Möglichkeit und die Sinnhaftigkeit einer verbesserten Vor- und Nachsorge der Patienten des Universitätsklinikums Münster sollten die Patienten bzw. deren Eltern noch intensiver aufgeklärt werden. Sinnvoll wäre es, eine Sprechstunde zu etablieren und regelmäßige kostenfreie Zahnreinigungen in geringen Zeitabständen anzubieten. Nur so kann eine effektive Plaquerreduzierung erreicht und eine sehr gute Mundgesundheit gewährleistet werden.

Sinnvoll ist die Anfertigung von Fluoridierungsschienen. Patienten wird empfohlen diese regelmäßig zu tragen. Eine regelmäßige Neuanfertigung ist durch den Zahnwechsel notwendig. Der Vorteil ist die sehr gut dosierbare Fluoridierung der Zähne. Wünschenswert ist eine Zusammenarbeit mit der Zahnklinik Münster z.B. im Rahmen eines Studentenkurses.

Oben dargestellte Maßnahmen dienen der optimalen Betreuung der Patienten, die mit einer SZT therapiert werden.

#### **6.4.1.1.2 Fissurenversiegelung als Vorbeugung der Kariesentstehung vor SZT**

In der vorliegenden Untersuchung kann gezeigt werden, dass Fissurenversiegelung zur Kariesprophylaxe sinnvoll sind. Patienten, die nach SZT mindestens eine Fissurenversiegelung aufwiesen, zeigen einen deutlich niedrigen DMFT-Index als diejenigen Patienten, die keine Fissurenversiegelung nach SZT aufwiesen.

Auch in der aktuellen Literatur wird eine prophylaktische Versiegelung von Fissuren bleibender Zähne vorgeschlagen (28, 3).

#### **6.4.2 Zahnärztliche Betreuung während Stammzelltransplantation**

Während der Chemotherapie ist es wichtig die Mund- und Zahnpflege beizubehalten. Die Schleimhäute sollten mit Mundspülungen feucht gehalten werden und Traumata vermieden werden. Eine tägliche Kontrolle des Mund- und Rachenraumes sollte unter

Licht durchgeführt werden, um Läsionen der Mundschleimhaut frühzeitig zu erkennen und behandeln.

Eine Myelosuppression ist kein Grund die Mundpflege zu unterbrechen, sondern sollte dazu führen diese zu ändern. Besteht die Möglichkeit einer mechanischen Reinigung des Mundes und der Zähne nicht können alternativ Mundspülungen wie z.B. Chlorhexidin verwendet werden (91).

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass bereits das tägliche Spülen des Mundes unabhängig von der verwendeten Flüssigkeit (Wasser, Tee etc.) die Mund- und Zahngesundheit unterstützt. Zudem sollte eine regelmäßige Fluoridierung der Zähne mit fluoridhaltigen Präparaten erfolgen.

Durch Mukositis verursachte Schmerzen sollten je nach Schweregrad mit topischen Anästhetika bis hin zur Gabe von Morphin therapiert werden (112).

#### **6.4.2.1 Professionelle Mundhygienemaßnahmen zur Verringerung der Mukositisbeschwerden**

Nach einer Studie von Kashiwazaki et al. aus dem Jahr 2011 ist die Inzidenz oraler Mukositis bei Patienten, die eine professionelle Mundhygienemaßnahme erhalten haben, mit 66,7% geringer als bei Patienten, die keine professionelle Mundhygienemaßnahmen erhalten haben (93,5%) (52).

Durch professionelle Mundhygienemaßnahmen besteht die Möglichkeit den Schweregrad einer akuten Mukositis zu verringern (106).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Studie von Kashiwazaki et al. Patienten, die im Krankenhaus eine gute Zahn- und Schleimhautpflege durchführten, litten weniger stark an einer Mukositis als Patienten, die keine ausreichende Mundhygiene aufwiesen. Der Plaque-Index als Indikator für eine ausreichend Mundhygiene zeigt, dass hohe Plaquewerte mit einem ebenso hohen Schweregrad der Mukositis im Zusammenhang stehen. Aufgrund dieses Zusammenhangs nimmt der Zahnarzt eine wichtige Rolle in der Betreuung dieser Patienten ein (117). Es erscheint sinnvoll eine regelmäßige professionelle Zahnreinigung bei Patienten, die mit einer SZT therapiert werden, in den Therapieplan einzubinden.

### **6.4.3 Zahnärztliche Betreuung nach Stammzelltransplantation**

Die zahnärztliche Betreuung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, ist vor allem wichtig solange die volle Funktion der Speicheldrüsen nicht wieder hergestellt ist. Durch die verursachte Xerostomie besteht ein erhöhtes Risiko der Entstehung kariöser Defekte. Im Rahmen einer Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation erfolgt die Bestrahlung mit 12 Gy (Wert Münster). Die Auswirkungen der Strahlentherapie sind meist reversibel, sodass eine Xerostomie nur vorübergehend zu beobachten ist (50).

In vorliegender Untersuchung litten 23,08% der Patienten unter einer Mundtrockenheit während der SZT. Nach Abschluss der Therapie gab keiner der Patienten eine Mundtrockenheit als Beschwerde an.

Des Weiteren sollte eine Aufklärung der Patienten auf mögliche Spätfolgen einer Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter hingewiesen werden. Auftretende Mineralisationsstörungen der permanenten Zähne lassen sich auf Chemotherapeutika im Kindesalter zurückführen und benötigen eine entsprechende Behandlung.

Daher ist es nach Erkenntnissen dieser Untersuchung sinnvoll, die Patienten noch intensiver und engmaschiger nach Abschluss der Therapie zahnärztlich zu betreuen.

### **6.5 Verbesserungsvorschläge und Weiterführung dieser Untersuchung**

Die Fallzahl an Patienten ist mit 13 Probanden gering. Warum das Interesse an dieser Untersuchung seitens der Patienten bzw. deren Eltern nicht größer ausfiel, gilt es zu klären. Bei schwerwiegender Erkrankung eines Kindes hat die Genesung des Patienten oberste Priorität. Die Nachsorge der Patienten ist sehr komplex. Die Zahnpflege tritt vermutlich in den Hintergrund. Nur Patienten bzw. deren Eltern, die sehr an der Zahnpflege ihrer Kinder bzw. sich selbst interessiert waren, kooperierten. Einige Patienten waren durch Zahnprobleme motiviert, andere nutzen die Möglichkeit der professionellen Zahnreinigung. Dies bedingt eine einseitige Selektion dieser Patienten. Sinnvoll ist die Untersuchung einer größeren Patientenanzahl. Auch diese gilt es über die Möglichkeiten der Vor- und Nachsorge ihrer Zähne und Schleimhaut aufzuklären.

## **6.6 Schlussfolgerung**

Es bedarf Studien mit einer höheren Anzahl an Patienten, um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu validieren und weitere Hypothesen abzuleiten.

Des Weiteren wäre eine Studie über einen deutlich längeren Zeitraum sinnvoll, um mögliche dentale Spätkomplikationen zu untersuchen.



## **7. Zusammenfassung**

Bei Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Stammzelltransplantation erhalten haben, nimmt die Anzahl kariöser und gefüllter Zähne nach SZT im Vergleich zu gesunden Patienten zu. Jedoch konnte ebenfalls festgestellt werden, dass gute Mundhygienemaßnahmen der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes und danach eine Reduktion des Plaque-Index bewirken und somit das Auftreten von kariösen Läsionen verringert werden kann.

Eine prophylaktische Versiegelung von Molaren und Prämolaren führt ebenfalls zu einer niedrigeren Anzahl kariöser Läsionen und gefüllter Zähne.

Ebenso zeigt sich, dass eine gute Mundhygiene und Zahnpflege positive Auswirkungen auf den Schweregrad der Mukositis der Mundschleimhaut haben. Niedrige Plaquewerte führen zu einer geringeren Ausprägung entzündlicher und ulzeröser Läsionen der Mundhöhle.

Eine umfangreiche zahnärztliche Betreuung der Patienten vor, während und nach der SZT sollte daher stärker in die Therapie und Nachsorge mit eingebunden werden.

## Anhang

### Fragebogen

#### Zahnärztliche Vor- und Nachsorge von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

---

Vorstellig in der Zahnklinik des Uniklinikum Münster vor allogener Stammzelltransplantation:

Ja  Nein

Vorstellig beim Hauszahnarzt vor allogener Stammzelltransplantation:

Ja  Nein

---

#### Zahnpflege während du/ Ihr Kind im Krankenhaus war

Benutztest Du/Ihr Kind Fluoridgele oder fluoridhaltige Mundspülungen?

Ja  Nein

Wenn ja, welche \_\_\_\_\_

Wenn ja, wie oft:  1x täglich  1x wöchentlich  seltener

Wenn ja, wie lange:  3-6 Monate  6-12 Monate  länger

Hast Du/Ihr Kind den Mund anderweitig gespült?

Ja  Nein

Wenn ja, wie:  Tee  Wasser  Kochsalzlösung

Hast Du/Ihr Kind Fluoridierungsschienen getragen?

Ja  Nein

Wenn ja, wie lange:  3-6 Monate  6-12 Monate  länger

Hast Du/Ihr Kind an einem oder mehreren der unten aufgeführten Beschwerden gelitten?  
(Mehrfachantworten möglich)

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Mundbrennen (z.B. beim Essen) | <input type="checkbox"/> Zahnfleischblutungen              |
| <input type="checkbox"/> Zahnfleischrötungen           | <input type="checkbox"/> Zahnfleischschwellungen           |
| <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit               | <input type="checkbox"/> Schmerzen (z.B. beim Zähneputzen) |

Was unternahmst Du/Ihr Kind, um die oben aufgeführten Beschwerden zu lindern?

---

---

Hat sich Deine/Ihre Zahnpflege im Laufe der Erkrankung verändert?

- Ja                       Nein

Wenn ja, wie: \_\_\_\_\_

**Zahnpflege aktuell:**

Wie oft gehst Du/ Ihr Kind zur Kontrolle zum Zahnarzt?

- 2x im Jahr             1x im Jahr             seltener

Wie oft wird bei Dir/ Ihrem Kind eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt?

- 2x im Jahr             1x im Jahr             seltener

Wie oft putzt Du /Ihr Kind die Zähne pro Tag?

- 1x täglich             2x täglich             seltener

Wie oft benutzt Du/Ihr Kind Zahnseide?

- 1x täglich             1x wöchentlich       seltener

Benutzt Du/Ihr Kind Fluoridgele oder fluoridhaltige Mundspülungen?

- Ja                       Nein

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Wenn ja, wie oft:             1x täglich             1x wöchentlich       seltener

Hast Du/Ihr Kind bleibende Veränderungen an der Schleimhaut/den Zähnen festgestellt?

Wenn ja welche: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Wann traten diese auf:  nach 1 Jahr       nach 5 Jahren       später

Leidest Du/Ihr Kind an einem oder mehreren der unten aufgeführten Beschwerden?  
(Mehrfachantworten möglich)

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Mundbrennen (z.B. beim Essen) | <input type="checkbox"/> Zahnfleischblutungen              |
| <input type="checkbox"/> Zahnfleischrötungen           | <input type="checkbox"/> Zahnfleischschwellungen           |
| <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit               | <input type="checkbox"/> Schmerzen (z.B. beim Zähneputzen) |

Was unternimmst Du/ Ihr Kind, um die oben aufgeführten Beschwerden zu lindern?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Was hat Dein/Deine betreuender Zahnarzt/ärztin (der/die Ihres Kindes) unternommen, um die oben aufgeführten Beschwerden zu lindern?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Vielen Dank für Deine /Ihre Teilnahme!

## Literaturverzeichnis

1. **Aslanian H**, Chander B, Robert M, Cooper D, Proctor D, Seropian S, Jain D (2011): Prospective Evaluation of Acute Graft-Versus-Host Disease, Digestive disease and sciences 57 (3): 720-725
2. **Adam D**, Doerr H W, Link H, Lode H (2003): Die Infektiologie, Springer Berlin Heidelberg, 1. Aufl. S 1327
3. **Ahovuo-Saloranta A**, Hiiri A, Nordblad A, Mäkelä M, Worthington HV. (2008): Pit and fissure sealants for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev.8;(4)
4. **Babb A**, Babb A, Farah N, Lyons C, Lindsay K, Reddy N, J Goldman J, Apperley J F, Salooja N (2012): Uptake and outcome of assisted reproductive techniques in long-term survivors of SCT, Bone Marrow Transplant 47:568-573
5. **Berkowitz B K B**, Holland G R, Moxham B J (1978): A Colour Atlas and Textbook of Oral Anatomy, Wolf Med Pub Ltd, 2. Aufl. S 79-197
6. **Bäumer R**, Maiwald A (2008): THIEMEs onkologische Pflege, Thieme, Stuttgart, 1. Aufl. S 138
7. **Bartsch H**, Mertelsmann, R (1996): Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation: medizinische Probleme der Posttransplantationsphase und Rehabilitationsstrategien, Karger, Freiburg i.B., 16-17
8. **Bensinger WI**, (2009): Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K, Vol. 23, no.3, 442-448
9. **Berger D**, Engelhardt R, Mertelsmann R, (2010): Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie, Ecomed, 4. Auflage S 592
10. **Bruhn H**, Fölsch U R, Kneba M, Löffler H, (2003): Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren, Schattauer, 1. Aufl. S 251
11. **Buddecke E** (1981): Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin, Gruyter, 1. Aufl. S 128
12. **Burdach S**, Drexler H, Hallek M, Hiddemann W, Hörl W H, Klein H E, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner U, Reichen J, Schmiegel W H, Schröder J O, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann L S, Wöhrle J, Zeuner R (2005): Medizinische Therapie 2005/2006, Springer Verlag, Berlin, 2. Aufl. S 285

13. **Cappa M**, Bizzarri C, Vollono C, Petroni A, Banni S, (2011): Adrenoleukodystrophy, *Endocrine Development* Basel, Karger, Vol. 20, 149-160
14. **Cartier N**, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, Abel U, Dal-Cortivo L, Caccavelli L, Mahlaoui N, Kiermer V, Mittelstaedt D, Bellesme C, Lahlou N, Lefrère F, Blanche S, Audit M, Payen E, Leboulch P, l'Homme B, Bougnères P, Von Kalle C, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P, (2009): Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy, *Science* 326 (5954): 818-823
15. **Castagnola E**, Faraci M (2009): Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 7(5): 607-621
16. **Chin R**, Lee B Y (2008): Principles and practice of clinical trial medicine , Academic Press, Elsevier, 1.Auflage S 461
17. **Cho B-S**, Kim H-J, Eom K-S, Lee J-W, Min, W-S , Kim C-C, A (2010): Case Report of the Second de Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Following Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Patient with the First AML, *Korean J Intern Med*, 25:110–113.
18. **Cipolli M** (2001): Shwachman-Diamond syndrome: clinical phenotypes, *Pancreatology* 1(5):543-548
19. **Deininger M**, Buchdunger E, Druker B, (2005): The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia, *Blood.* 105 (7): 2640-2653
20. **Doerr W**, Morgenroth K, Philippou S, Seifert G, Uehlinger E (1998): Oralpathologie: ein Lehr- und Nachschlagewerk. Zahnsystem und Kiefer, Band 2, Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2.Aufl. S 15
21. **Dorfmueller M**, Dietzfelbinger, H (2009): Psychoonkologie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 3.Aufl., 325-327
22. **Gutjahr P** (2004): Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie, Deutscher Ärzte-Verlag, 5. Aufl. 124-125
23. **Ehninger G**, Link, H, Berdel, W (2008): Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose, Deutscher Ärzte-Verlag; 1. Aufl. S 17

24. **Elad S**, Levitt M (2008): Chronic graft-versus-host-disease involving the oral mucosa: clinical presentation and treatment, Israel.Refuat Hapeh Vehashinayim 25(4): 19-27, 72
25. **Fabbrocini G**, Cameli N, Romano MC, Mariano M, Panariello L, Bianca D, Monfrecola G (2012): Chemotherapy and skin reactions, J Exp Clin Cancer 28;31(1):50
26. **Ferrer I**, Aubourg P, Pujol A (2010): General aspects and neuropathology of X-linked adrenoleukodystrophy, Brain Pathology. 20 (4): 817-830
27. **Freyschmidt J** (2002): Handbuch der diagnostischen Radiologie, Strahlenphysik , Strahlenbiologie, Strahlenschutz, Springer Berlin, 1. Aufl. S 232
28. **da Fonseca MA** (2004): Dental care of the pediatric cancer patient, Pediatric Dentistry 26 (1): 53-57.
29. **Fujiwaki T**, Hamanaka S, Koga M, Ishihara T, Nishikomori R, Kinoshita E, Furusho K (1992): A case of Farber disease, Pediatrics International 34 (1): 72–79
30. **Gadner H**, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (2005): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer Berlin Heidelberg; 1. Aufl. S 76
31. **Găman A**, Găman G, Bold A (2009): Acquired aplastic anemia: correlation between etiology, pathophysiology, bone marrow histology and prognosis factors, Rom J Morphol Embryol. 50 (4): 669-674.
32. **Ginzburg Y**, Rivella S (2011):  $\beta$ -Thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism, Blood 118 (16): 4321-4330
33. **Goker H**, Haznedaroglu IC, Chao NJ (2001): Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol. 29(3): 259-277
34. **Gratwohl A** (1996): Indications for bone marrow and peripheral stem cell transplantation in malignant hematological diseases, Ther Umsch. 2: 152-157
35. **Gühring W**, Barth J (1992): Grundwissen für Zahntechniker: Anatomie: spezielle Biologie des Kausystems, Verlag Neuer Merkur, 4. Aufl. S 67
36. **Gutjahr P** (2004): Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie, Deutscher Ärzte-Verlag, 5.Aufl. S 1, 83- 124
37. **Haytac MC**, Dogan MC, Antmen B (2004): The results of a preventive dental program for pediatric patients with hematologic malignancies. Oral Health Prev Dent. 2(1): 59-65

38. **Hefti F**, Jundt G (1995): Langerhans cell histiocytosis, *Orthopade* 24 (1):73-81
39. **Hellwig E**, Klimek J, Attin T (2009): Einführung in die Zahnerhaltung, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 5. Aufl. S 41
40. **Hernández-Fernández A**, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V (2012): Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT), *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17(1): e 94-e101
41. **Hiddemann W**, Bartram C R (2009): Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome – Leukämien, Springer Berlin Heidelberg, 2. Aufl. S 559
42. **Hölttä P**, Hovi L, Saarinen-Pihkala U M, Peltola J, Alaluusua S (2005): Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. *Cancer* 103 (7): 1484–1493
43. **Hölttä P**, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala U M, Peltola J and 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
44. **Hoffbrand A**, Pettit J E, Paul Moss P (2002): Grundkurs Hämatologie, Blackwell Wissenschafts-Verlag, S 99
45. **Huber C**, Rammensee H G, Wölfel T, Britten C (2008): Krebsimmuntherapien: Standards und Innovationen, Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1. Aufl. S 44
46. **van Houte J** (1993): Microbiological predictors of caries risk, *Adv Dent Res.* 7(2): 87-96
47. **Imanguli M**, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC (2008): Oral graft-versus-host disease. *Oral Diseases* 14 (5): 396–412
48. **Imanguli M**, Pavletic S Z, Guadagnini J-P, Brahim, J S, Atkinson, J C (2006): Oral Medicine Chronic graft versus host disease of oral mucosa: Review of available therapies, *Oral Medicine* 101 (2):175–183
49. **Jantunen E**, Sureda A (2011): Biol Blood Marrow Transplant. The Evolving Role Of Stem Cell Transplants In Lymphomas, *Biol Blood Marrow Transplant* 18(5): 660-673
50. **Jones LR**, Toth B, Keene H (1992): Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73 (6):670-676



51. **Kahl-Nieke B** (2010): Einführung in die Kieferorthopädie: Diagnostik, Behandlungsplanung, Therapie, Deutscher Zahnärzte Verlag, 3.Aufl. S 55
52. **Kashiwazaki H**, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T (2012): Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation, Support Care Cancer 20 (2): 367-373
53. **Kato M**, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K (2012): Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children, Bone Marrow Transplant Vol. aop, No. current.
54. **Keohane EM** (2004): Acquired aplastic anemia, Clin Lab Sci. 17 (3): 165-71.
55. **Kloska A**, Tylki-Szymańska A, Wegrzyn G (2011): Mucopolysaccharidoses--biochemical mechanisms of diseases and therapeutic possibilities, Postepy Biochem. 2011;57(2): 133-47
56. **Kinoshita S**, Wen R (1985): A Color atlas of periodontics,, Ishiyaku EuroAmerica, 1. Aufl. S v
57. **Kitahara K**, Kanayama K, Ito S, Wu CH, Nakayama M, Sakamoto H, Imaeda T, Suzuki K, Mizojiri T, Takeuchi Y (1990): Studies on O'Leary's plaque control record in initial periodontal treatment. 1. Relation between PCR and different brushing methods in 1982-1986, Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi 32(1): 299-308
58. **Körtner U, Kopetzki C** (2008): Stammzellforschung: ethische und rechtliche Aspekt, Springer Vienna; 1. Aufl. Band 2, S 54
59. **Koletzko B** (2004): Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Springer-Verlag, 12. Aufl. S 333-336
60. **Lankester AC**, Visserl L F A ,Hartwig N G, Bredius R G M, Gaspar H B, van der Burg M, van Toll M J D, Gross T G, Egeler R M (2005): Allogeneic stem cell transplantation in X-linked lymphoproliferative disease: two cases in one family and review of the literature, Bone Marrow Transplant. 36(2): 99-105
61. **Lechner S** (2008): Angst- und Schmerzerleben bei zahnärztlichen Behandlungen aus Sicht der Patienten, GRIN Verlag, 1.Aufl. S 48
62. **Lentze M**, Schaub J, Schulte F J,Spranger J (2007): Pädiatrie: Grundlagen und Praxis, Springer Berlin Heidelberg, 3. Aufl. S 1314

63. **Linden E**, Revta C, Richardson PG (2007): Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: review and update on the use of defibrotide Ho VT, *Semin Thromb Hemost.* 33(4): 373-388
64. **Link H**, Bokemeyer C, Feyer P (2006): Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen: Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen, Deutscher Ärzte-Verlag, 1. Aufl. S.53
65. **Madrigal-Martínez-Pereda C**, Guerrero-Rodríguez V, Guisado-Moya B (2009): Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 14 (5): E222-228
66. **Majorana A**, Schubert M M, Porta F, Ugazio A G, Sapelli P L (2000): Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management, *Support Care Cancer* 8(5): 353-365
67. **Marcus R**, Sweetenham J W, Williams M (2007): Lymphoma: pathology, diagnosis, and treatment, Cambridge University Press; 1 Aufl. S 3
68. **Melkos A B**, Massenkeil G R, Arnold R, Reichart P A (2003): Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome, *Clinical Oral Investigations* 7(2): 113-115
69. **Metha P** (2003): Pediatric Stem Cell Transplantation, Jones and Bartlett Publishers, Inc S 201
70. **Meraw SJ**, Reeve CM (1998): Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy, *J Am Dent Assoc.* 129(2):201-5.
71. **Michallet M**, Dhedin N, Michallet AS (2001): Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes, *Bulletin du Cancer* 88 (9): 908-926
72. **Minkov M** (2011): Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions, *Paediatr Drugs.* 13(2): 75-86.
73. **Mondal RK**, Nandi M, Datta S, Hira M (2009): Disseminated lipogranulomatosis, *Indian Pediatr.* 46(2): 175-177
74. **Munker R**, Hiller E, Glass J, Paquette R (2007): Modern Hematology: Biology and Clinical Management, Humana Press, 2 Aufl. S 207
75. **Muzzi L**, Prato G P P, Ficarra G (2002): Langerhans' cell histiocytosis diagnosed through periodontal lesions: a case report, *J Periodontol.* 73(12): 1528-1533
76. **Näsman M**, Forsberg CM, Dahllöf G (1997): Long-term dental development in children after treatment for malignant disease, *Eur J Orthod.* 19(2): 151-159.

77. **Niessen K H** (2001): Pädiatrie, Thieme, Stuttgart; 6. Aufl. S 245
78. **Nishihori T**, Alsina M (2011): Advances in the autologous and allogeneic transplantation strategies for multiple myeloma, *Cancer Control*. 18(4): 258-267
79. **Notarangelo LD**, Miao CH, Ochs HD (2008): Wiskott-Aldrich syndrome, *Curr Opin Hematol*. 15 (1): 30-36
80. **Norouzi S**, Movahedi Z, Mamishi S, Monajemzadeh M, Rezaei N (2011): Disseminated BCG as a unique feature of an infant with severe combined immunodeficiency, *Turk J Pediatr*. 53(3): 328-332
81. **Oduncu F**, Schroth U, Vossenkuhl W (2003): Organtransplantation, Organgewinnung und -verteilung, Perspektiven (Medizin-Ethik-Recht), Vandenhoeck & Ruprecht, 1.Aufl. Februar S 232-233
82. **Online Mendelian Inheritance in Man** (2004)
83. **Pachlopnik Schmid J**, de Saint Basile G (2011): Angeborene hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), *Klin Padiatr*. 222(6): 345-350
84. **Pajari U**, Yliniemi R, Möttönen M (2001): The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis, *Pediatr Hematol Oncol*, 18(3): 181-185
85. **Pajari U**, Ollila P, Lanning M (1995): Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used, *ASDC J Dent Child*. 62(5): 349-352
86. **Peterson DE**, Bensadoun R-J, Roila F (2011): Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*. 22 (6): vi78-vi84
87. **Prebet, T**, Gore S, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, Dreyfus F, Beyne Rauzy O, Recher C, Adès L, Quesnel B, Beach CL, Fenaux P, Vey N (2011): Outcome of High-Risk Myelodysplastic Syndrome After Azacitidine Treatment Failure, *J Clin Oncol*. 29(24): 3322-3327
88. **Puck JM**, Routes J, Filipovic A H, Sullivan K (2011): Expert Commentary: Practical Issues in Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency (SCID), *JOURNAL OF Clinical Immunology* 32 (1):36-38
89. **Pirker R**, Fiegl M, Huber H (1996): *Klinische Onkologie*, Facultas, 1. Aufl. S 124-126

90. **Pui C-H** (2006): Childhood leukemias, Cambridge University Press; 2. Aufl. S 130
91. **Raber-Durlacher JE**, Barasch A, Peterson D E, Lalla R V, Schubert M M, Fibbe W E (2004): Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy, *Support Cancer Ther.* 1(4): 219-229.
92. **Rengan R**, Ochs H D (2000): Molecular biology of the Wiskott-Aldrich syndrome, *Rev Immunogenet.* 2(2):243-255
93. **Reinhard D** (2003): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, Springer Berlin Heidelberg, 7. Aufl. S 579-589
94. **Rezaei N**, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, Das R, Nichols K E (2010): X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma, *British Journal of Haematology* 152 (1): 13-30
95. **Richardson P**, Guinan E (2001): Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation, *Acta Haematol.* 106(1-2): 57-68.
96. **Rizzo JD**, Wingard J R, Tichelli A, Lee S J, Van Lint M T, Burns L J, Davies S M, Ferrara J L M, Socié G (2006): Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant.* 37: 249–261
97. **Rodeck B**, Zimmer K P (2008): Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Springer, Berlin, Heidelberg, 1.Aufl. S 468
98. **Rommens JM**, Durie P (2008): Shwachman-Diamond Syndrome, In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.
99. **Runge ME**, Edwards DL (2000): Orthodontic treatment for an adolescent with a history of acute lymphoblastic leukemia, *Pediatr Dent.* 22(6): 494-4948.
100. **Sälzer S**, Neuhoff D, Petersilka G, Ehmke B (2007): *Arbeitshandbuch Parodontologie Band 1: Konservative Therapie*, Books on Demand, 1. Aufl. S 24
101. **San Miguel JF**, Blade Creixenti J, Garcia-Sanz R (1999): Treatment of multiple myeloma, *Haematologica.* 84(1): 36-58
102. **Schmoll H-J** (2006): *Kompodium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*, Springer Verlag, 4. Aufl. S 2651, 2724

103. **Seeber S**, Schütte H J (2003): Therapiekonzepte Onkologie, Springer Verlag Berlin, 2. Aufl. S 265
104. **Shimamura A** (2006): Shwachman-Diamond syndrome, *Semin Hematol.* 43(3): 178-188.
105. **Socié G**, Rizzo JD (2012): Second solid tumors: screening and management guidelines in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation, *Semin Hematol.* 49(1): 4-9
106. **Soga Y**, Sugiura Y, Takahashi K, Nishimoto H, Maeda Y, Tanimoto M, Takashiba S (2010): Progress of oral care and reduction of oral mucositis--a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward, *Support Care Cancer.* 19(2): 303-307
107. **Sommerkamp H** (1998): Hemorrhagic cystitis after high dose chemotherapy. An interdisciplinary problem, *Urologe A* 37(5): 516-521
108. **Speer C**, Gahr M (2009): Pädiatrie, Springer Berlin Heidelberg, 3.Aufl S 664
109. **Turgeon M-L** (2004): Clinical hematology: theory and procedures, Lippincott Raven, 4. Aufl. S 327
110. **Vaughan M D**, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC (2005): Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 36: 725–729
111. **Vesterbacka M**, Ringdén O, Remberger M, Huggare J, Dahllöf G (2012): Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation, *Orthod Craniofac Res* 15(1): 21-29
112. **Vokurka S** (2011): Oropharyngeal mucositis--pain management, *Klin Onkol.* 24 (4): 278-280
113. **Waltimo T**, Christen S, Meurman JH, Filippi A (2005): Dental care of patients with leukemia, *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 115(4): 308-315.
114. **Westeneng AC**, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, van Dorp S, Rothova A (2011): Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation, *Cornea* 29(7): 758-763.
115. **Wolf H**, Rateitschak-Pluss E, Rateitschak K (2005): Color Atlas of Dental Medicine, Periodontology, Thieme Medical Publishers, 3.Aufl. S 68
116. **Xavier AM**, Hegde AM (2011): Preventive protocols and oral management in childhood leukemia--the pediatric specialist's role, *Asian Pac J Cancer Prev.* 11(1): 39-43

117. **Yamagata K**, Arai C, Sasaki H, Takeuchi Y, Onizawa K, Yanagawa T, Ishibashi N, Karube R, Shinozuka K, Hasegawa Y, Chiba S, Bukawa H (2012): The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT, *Bone Marrow Transplant.* 47(5): 725-730
118. **Zarina RS**, Nik-Hussein NN (2005): Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case, *J Clin Pediatr Dent.*29(2): 167-174
119. **Zhang L**, Wang Y, Huang H (2012): Defibrotide for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Clin. Transplant*



## **Danksagung**

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens für die freundliche Überlassung des Themas und Univ.-Prof Dr. med. dent. Benjamin Ehmke für Unterstützung dieser Arbeit und die Bereitstellung der Abteilung der Parodontologie des Universitätsklinikum Münster.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Birgit Fröhlich für die fachliche und freundliche Betreuung, an die Mitarbeiter der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie sowie die Mitarbeiter der Abteilung Parodontologie für die freundliche Unterstützung.

Ich danke allen kleinen und großen Patienten und deren Familien, die meine Dr. Arbeit erst ermöglicht haben.

Mit dieser Arbeit möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und insbesondere meinen Eltern sowie meinem Freund für die Unterstützung während meines gesamten Studiums sowie meiner Promotion bedanken.

Ich widme diese Arbeit meiner verstorbenen Großmutter.