

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Kopf-und Halschirurgie „Otto Körner“

der Universität Rostock

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Mlynski

**Intima-Media-Veränderungen der Arteria carotis communis  
nach der Radiotherapie von Kopf-Hals-Malignomen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Stephanie Hellwig, geb. am 24.02.1989 in Kyritz

Aus Wittstock/Dosse

Rostock, August 2021

**Gutachter:**

Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Schuldt, HNO-Praxis Dr. Schuldt, Rostock

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin,  
Universitätsmedizin Rostock

Priv.-Doz. Dr. med. Agmal Scherzad, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Würzburg

**Jahr der Einreichung:** 2021

**Jahr der Verteidigung:** 2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.2 Therapiekonzepte von Kopf-Hals-Malignomen.....	2
1.3 Intima-Media-Dicke .....	6
1.3.1 Definition und Aufbau der Intima-Media-Dicke.....	6
1.3.2 Sonographie der Intima-Media-Dicke .....	7
1.4 Arteriosklerose .....	10
1.4.1 Definition .....	10
1.4.2 Pathogenese .....	10
1.4.3 Risikofaktoren .....	12
1.5 Bisherige Studien zum Thema .....	13
2. Zielstellung dieser Arbeit.....	16
3. Material und Methoden .....	17
3.1 Patientenkollektiv .....	17
3.2 Material und Untersuchungsverfahren .....	17
3.2.1 Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke .....	18
3.2.2 Planung der Radiotherapie.....	20
3.3 Statistische Verfahren .....	21
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Epidemiologie .....	22

4.2 Radiotherapie bei Tumorpatienten .....	24
4.3 Einfluss Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke .....	26
4.4 Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und der Intima-Media-Dicke.....	28
4.5 Vergleich Intima-Media-Dicke der Tumorseite mit der kontralateralen Seite..	30
4.6 Einfluss des Therapiekonzeptes auf die Intima-Media-Dicke.....	31
4.7 Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke, Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren .....	36
4.8 Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke nach Radiotherapie .....	38
4.9 Einfluss Zeitintervall nach Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke.....	39
5. Diskussion .....	42
5.1 Diskussion der Methodik dieser Studie .....	42
5.2 Diskussion der Ergebnisse dieser Studie <i>Patientengut</i> .....	44
5.3 Diskussion Fehlermöglichkeiten .....	52
5.4 Limitationen dieser Studie .....	53
5.5 Schlussfolgerung .....	54
6. Zusammenfassung .....	56
7. Thesen zur Dissertation .....	57
8. Literaturverzeichnis.....	58
9. Anhang .....	69
10. Lebenslauf .....	71
11. Eidesstattliche Erklärung.....	72
12. Danksagung.....	73

# Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
AHNS	American Head and Neck Society
BMI	Body mass index
ca.	circa
CT	Chemotherapie
EBV	Epstein-Barr-Virus
et al.	et alii, und andere
etc.	et cetera
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMD	Intima-Media-Dicke
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LDL	low-density lipoprotein
M.	Musculus
MHz	Megahertz
mm	Millimeter

MRND	modifiziert-radikale Neck Dissection
MW	Mittelwert
N.	Nervus
ND	Neck Dissection
PY	Packyear
RT	Radiotherapie
SND	selektive Neck Dissection
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Topographische Aufteilung der Halslymphknoten
- Abbildung 2 Aufbau Gefäßwand einer Arterie
- Abbildung 3 Ultraschallbild der Arteria carotis communis
- Abbildung 4 Die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen
- Abbildung 5 Beispielbild Messung der Intima-Media-Dicke
- Abbildung 6 Beispielhafte Darstellung Planung Radiotherapie
- Abbildung 7 Intima-Media-Dicke von bestrahlten und nichtbestrahlten  
Aa. carotis communis
- Abbildung 8 Lineare Regressionsanalyse über den Zusammenhang der  
Dosis der Radiotherapie und der Intima-Media-Dicke
- Abbildung 9 Vergleich der Intima-Media-Dicke, der mit einer Differenz von  
 $\Delta > 5$  Gy bestrahlten Tumorseite und der kontralateralen Seite
- Abbildung 10 Vergleich Intima-Media-Dicke verschiedener Therapiekonzepte
- Abbildung 11 Der Einfluss einer Neck Dissection auf die Intima-Media-Dicke
- Abbildung 12 Vergleich Intima-Media-Dicke bei Patienten mit alleiniger  
Radiotherapie und Patienten mit Radiotherapie und Chemotherapie
- Abbildung 13 Der Einfluss einer Chemotherapie auf die Intima-Media-Dicke
- Abbildung 14 Einfluss Zeitintervall nach abgeschlossener Radiotherapie auf die  
Intima-Media-Dicke der A. carotis communis
- Abbildung 15 Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen dem Zeitraum nach  
abgeschlossener Radiotherapie und der mittleren Intima-Media-Dicke
- Abbildung 16 Vergleich der sonographisch bestimmten Mittelwerte der Intima-  
Media-Dicke der beiden Untersucher

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Beschreibung der Studienpopulation
Tabelle 2	Beschreibung Radiotherapie der 96 Studienpatienten
Tabelle 3	Einteilung der Studienpatienten mit Radiotherapie nach Zeitintervall nach der Radiotherapie
Tabelle 4	Subgruppenanalyse der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit Radiotherapie und ohne Radiotherapie
Tabelle 5	Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke, Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren
Tabelle 6	Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke nach erfolgter Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

In Deutschland und auch weltweit gehören kardiovaskuläre Erkrankungen sowie bösartige Krebserkrankungen zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen [1]. Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten wurden im Jahr 2016 rund 492000 bösartige Krebserkrankungen in Deutschland neu diagnostiziert [2]. Statistisch erkranken ca. 51% der Männer und ca. 43% der Frauen im Laufe des Lebens an Krebs. Bei Frauen tritt im Vergleich zu den Männern die bösartige Tumorerkrankung tendenziell etwas früher im Lebenslauf auf [3].

In der männlichen Bevölkerungsgruppe zählten im Jahr 2016 die oropharyngealen Malignome mit einem Anteil von 3,8% zu den sieben häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland, das Larynxkarzinom lag mit 1,2% auf Platz 17. Bei den Frauen lagen die oropharyngealen Malignome mit einem Anteil von 1,8% an der 15. Stelle [4].

Die Entstehung bösartiger Tumoren des Kopfes und Halses wird durch verschiedene Faktoren begünstigt. Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen zählen Tabak- und Alkoholkonsum. Durch die Kombination von langjährigem Tabakrauchen und dem übermäßigen Genuss insbesondere hochprozentigen Alkohols wird das Risiko an einem Kopf-Hals-Malignom zu erkranken sogar potenziert [5], [6], [7]. Aber auch eine Strahlenexposition, Immunsuppression und mangelnde Mundhygiene können relevante Einflussfaktoren bei der Entstehung von Malignomen des Kopfes und Halses sein [8]. Weiterer prädisponierender Faktor ist die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV), welche mit der Entstehung eines Oropharynxkarzinoms assoziiert ist [9], [10], [11] und eine Virusinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), welche bei entsprechender genetischer Disposition das Risiko für die Entstehung eines Nasopharynxkarzinoms erhöht [12]. Zudem erhöht eine ungeschützte Sonnenexposition das Risiko für die Entstehung von Lippentumoren [13].

## 1.2 Therapiekonzepte von Kopf-Hals-Malignomen

Die Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen basiert auf einem multimodalen Therapiekonzept, welches auf drei Säulen aufbaut:

- chirurgische Therapie
- systemische Therapie
- Radiotherapie.

Diese Therapiekonzepte werden entweder als alleinige Therapieform oder in verschiedenen Kombinationen untereinander angewendet [14], [15]. Die Wahl des Therapiekonzeptes erfolgt nach dem Staging und richtet sich nach individuellen Faktoren des Patienten, hierbei spielen u.a. die Lokalisation des Primärtumors, Tumorstadium etc. eine wichtige Rolle. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt nach interdisziplinärer Fallbesprechung die Durchführung eines multimodalen Therapiekonzeptes [14], [15].

### *Chirurgische Therapie*

Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Resektion des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand, die Dissektion ableitender Lymphbahnen, sowie die Wiederherstellung der ästhetischen und funktionellen Integrität des Patienten [16], [17].

Die chirurgische Ausräumung der Halslymphknoten wird als Neck Dissection (ND) bezeichnet. Um eine internationale einheitliche Herangehensweise zu gewährleisten, erarbeitete ein Komitee der amerikanischen Kopf-Hals-Gesellschaft (American Head and Neck Society, AHNS) eine Klassifikation der ND [18]. Hierbei erfolgte die Einteilung der Halsregion in verschiedene Level, die sich an charakteristischen anatomischen Strukturen orientieren [19]. Abbildung 1 zeigt die topographische Aufteilung der Lymphknotenregionen in die Level I – VI.

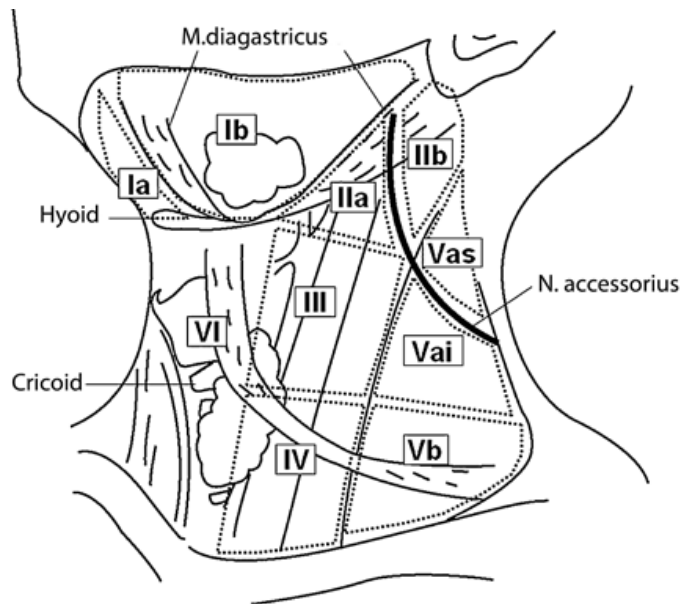


Abb. 1: Topographische Aufteilung der Halslymphknoten  
Quelle: Society of Surgical Oncology/ Springer-Images

Es werden verschiedene Formen der ND unterschieden. Bereits vor über 100 Jahren wurde von Crile das Vorgehen bei einer radikalen ND beschrieben [20], [21]. Bei diesem Vorgehen werden alle tumorseitigen Halslymphknoten, sowie der M. sternocleidomastoideus, die V. jugularis interna und der N. accessorius entfernt [19]. Im Laufe der Zeit wurde die Vorgehensweise nach und nach modifiziert [22]. In einer sogenannten Selektiven Neck Dissection (SND) werden Lymphknoten aus den Hals-Level-Arealen entfernt, in welche der Primärtumor bevorzugt metastasiert. Heute zählt die modifiziert-radikale Neck Dissection (MRND) zu den chirurgischen Standardverfahren. Bei der MRND erfolgt die radikale Ausräumung der Halslymphknoten unter Schonung wichtiger Leitungsbahnen (Muskeln, Nerven und Blutgefäße) [23]. Eine ND kann sowohl uni- als auch bilateral erfolgen.

## *Systemische Therapie*

Eine systemische Chemotherapie kann neoadjuvant (präoperativ, zur Verringerung des Tumorumfangs), adjuvant (postoperativ) oder begleitend zu anderen Tumorbehandlungsmethoden angewandt werden. Am häufigsten wird die Chemotherapie in Kombination mit der Strahlentherapie als adjuvante Radiochemotherapie nach erfolgter chirurgischer Behandlung angewendet [24]. Die am häufigsten angewandten Chemotherapeutika sind Cisplatin, Carboplatin, sowie Kombinationen von Cisplatin und 5-Fluoruracil oder 5-Fluoruracil und Mitomycin [25].

Die Bedeutung der Immuntherapie ist in den letzten Jahren gestiegen. Eine Immuntherapie findet vor allem Anwendung bei Patienten, die von den klassischen Behandlungsverfahren nicht profitierten. Die Therapieansätze zielen hier im Wesentlichen darauf ab, die tumorfördernden Komponenten des Tumormilieus zu neutralisieren und die tumorhemmenden Anteile zu stärken [26].

## *Radiotherapie*

Die Radiotherapie stellt einen wichtigen Baustein in der Behandlung von Patienten mit Malignomen des Kopfes und Halses dar und verfolgt fast immer einen kurativen Ansatz. Hierbei bewirkt eine ionisierende Strahlung im Gewebe die Bildung freier Radikale, welche im bestrahlten Gewebe eine zytotoxische chemische Signalkaskade auslöst und somit den Zelltod bedingt [27]. Dieser Effekt kann präoperativ genutzt (= neoadjuvante Strahlentherapie) werden, um eine Verringerung der Zellmasse und somit des Tumorumfangs (= Downsizing) zu bewirken. In den meisten Fällen jedoch kommt die Radiotherapie erst postoperativ (= adjuvante Radiotherapie) zur Anwendung, hierbei soll die Zerstörung verbliebener Tumorzellen oder bereits in die Lymphbahnen gelangter Zellen bewirkt werden. Der Effekt der Radiotherapie auf den Tumor und das umgebende gesunde Gewebe ist von der Gesamtdosis, dem Fraktionierungsschema mit den Einzeldosen und der jeweiligen Behandlungsdauer abhängig [28], [14]. Im Regelfall beträgt die Gesamtdosis einer Strahlentherapie in der Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen zwischen 50 - 72 Gy [29].

Bei einer adjuvanten Radiotherapie erhalten Patienten eine Gesamtstrahlendosis von bis zu 64 Gy. In der Regel werden die Primärtumorregion und die Lymphabflussgebiete auf beiden Seiten bestrahlt. Die Primärtumorregion erhält zudem eine Aufsättigung mit einem Boost [30]. Dieser Boost besitzt in der Regel eine Dosis von 15 - 20 Gy [31], [32].

Als Fraktionierung bezeichnet man die zeitliche Aufteilung der verordneten Gesamtdosis. Das am häufigsten angewandte Fraktionierungsschema ist die konventionelle Fraktionierung, hierbei erfolgt die Aufteilung der Gesamtstrahlendosis auf tägliche Einzeldosen von ca. 2 Gy, fünfmal wöchentlich [28]. Weitere Formen der Fraktionierung sind die Hypofraktionierung, Hyperfraktionierung und die akzelerierte Fraktionierung. Bei der Hypofraktionierung wird eine höhere Strahlendosis pro Fraktion eingesetzt, dadurch verringert sich die Gesamtbestrahlungszeit. Eine Hypofraktionierung wird vor allem bei palliativer Intention angewendet. Bei der Hyperfraktionierung erfolgt die Aufteilung der Tages-/ Wochenfraktion in mehrere Unterfraktionen mit geringerer Strahlendosis bei der insgesamt gleichen Gesamtbestrahlungszeit, somit kann eine höhere Gesamtbestrahlungsrate ermöglicht werden. Diese Fraktionierungsform wird beispielsweise bei Tumoren mit einer hohen Zellteilungsrate angewendet. Bei der akzelerierten Fraktionierung wird die Fraktionsfrequenz bei gleichbleibender Gesamtbestrahlungsdosis erhöht. Das akzelerierte Fraktionierungsschema wird vor allem bei Tumoren mit schneller Entwicklung einer Strahlenresistenz angewendet, dadurch ist eine kürzere Gesamtbestrahlungszeit mit insgesamt stärkerem Effekt möglich, dieses Fraktionierungsschema ist jedoch mit mehr Nebenwirkungen verbunden [28], [33].

## 1.3 Intima-Media-Dicke

### 1.3.1 Definition und Aufbau der Intima-Media-Dicke

Die klassische Histologie einer Arterienwand zeigt einen dreischichtigen Aufbau (Abb. 2):

1. Tunica interna (Intima) = innere Schicht der Gefäßwand, bestehend aus Gefäßendothel
2. Tunica media (Media) = mittlere Schicht der Gefäßwand, bestehend aus Muskelzellen und Fasern aus elastischem Bindegewebe
3. Tunica externa (Adventitia) = äußere Schicht der Gefäßwand, bestehend aus Bindegewebe und elastischen Fasern

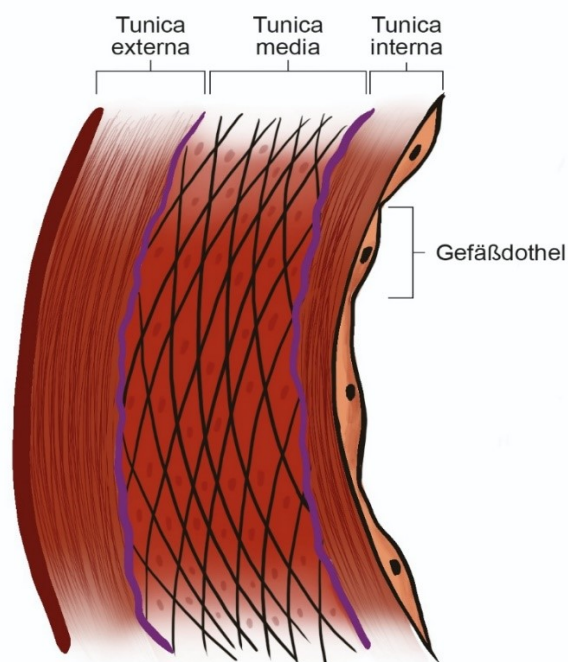


Abb. 2: Aufbau Gefäßwand einer Arterie;  
modifizierte Abbildung nach: <https://www.cardio-guide.com/anatomie/blutgefuesse/>

Die Tunica interna bildet zusammen mit der Tunica media die Intima-Media Dicke. Die Messung der Intima-Media-Dicke erfolgt sonographisch mit hochauflösenden Schallköpfen, hierbei können Änderungen von weniger als 0,1 mm gemessen werden [34]. Die durchschnittliche Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bei gesunden Menschen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr beträgt physiologischerweise  $< 0,5$  mm [35]. Pro Lebensdekade nimmt die Intima-Media-Dicke um 0,1 mm zu [36]. Bei älteren Menschen wird ein Normwert zwischen 0,7 mm und 0,8 mm angegeben [37], [38]. Die European Society of cardiology beschreibt eine Intima-Media-Dicke  $> 0,9$  mm als pathologisch, diese geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher [39]. Eine absolute Zunahme der Intima-Media-Dicke um 0,1 mm geht mit einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt von 10 - 15 % und für einen Apoplex von 13 - 18 % einher [40], [41], [42].

### 1.3.2 Sonographie der Intima-Media-Dicke

Heutzutage bildet die Sonographie ein wichtiges, modernes diagnostisches Verfahren in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung. Durch die ständige Weiterentwicklung der Technik ist es möglich fast jede Körperregion sonographisch zu untersuchen. Die Sonographie bietet gegenüber anderen bildgebenden Methoden wie beispielweise der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie, eine Reihe von Vorteilen. Hierzu zählt unter anderem dass es sich um eine nichtinvasive und somit risikoarme Diagnostikmethode handelt und keine Exposition von gesundheitsgefährdenden Strahlen entsteht. Zusätzlich ist diese Untersuchungsmethode kostengünstig und beliebig oft reproduzierbar und eignet sich somit sehr gut zur bildgebenden Verlaufskontrolle. Zudem entstehen bei Anwendung dieser diagnostischen Methode im Vergleich zu anderen bildgebenden Diagnostiken keine Fehlinformationen durch beispielsweise in der Nähe eingebrachte Metallimplantate. Dennoch weist die Sonographie auch einige Nachteile im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren auf. Die Sonographie ist eine Methode welche vom Untersucher erlernt werden muss, daraus resultiert, dass diese Methode von der Erfahrung des Untersuchers und von den apparativen Voraussetzungen abhängig ist.

Auch zeigt sich in tiefer gelegenem Gewebe eine geringere Raumauflösung als bei den anderen bildgebenden Methoden. Gas und Knochenstrukturen schränken die Ausbreitung von Ultraschallwellen ein, daher ist diese Methode bei der Diagnostik von gasbildenden Organen (u.a. Lunge, Darm) und bei Untersuchungen von Strukturen unterhalb von Knochengewebe deutlich eingeschränkt.

In der Gefäßdiagnostik werden Ultraschallfrequenzen zwischen 2 MHz und 20 MHz verwendet. Eine höhere Frequenz verbessert die Auflösung der Darstellung, jedoch ergibt sich im Gegenzug eine verringerte Eindringtiefe in das Gewebe [43]. An den Grenzflächen verschiedener Körperstrukturen mit unterschiedlicher Gewebedichte kann einerseits durch den Laufzeitunterschied die Entfernung der dargestellten Struktur zum Ultraschallkopf wiedergegeben werden, andererseits kann durch die unterschiedliche Gewebedichte eine Echogenität des Gewebes dargestellt werden.

Es gibt verschiedene Ultraschallverfahren:

### A-Bild-Verfahren (A = Amplitude Mode Scan)

Diese Methode basiert auf der Darstellung der Amplitudenauslenkung der einzelnen Ultraschallwellen. Die Schallwellen werden von den Gewebestrukturen reflektiert und gestreut, die zurückkehrenden Echosignale treffen auf den Schallkopf und werden dann als hintereinander geschaltete Amplituden dargestellt.

### B-Bild-Verfahren (B= brightness Mode)

Durch verschiedene Helligkeitsstufen eines Bildpunktes entsprechend der Signalintensität und der Empfängerfunktion entsteht ein B-Bild. Die reflektierten Wellen werden in verschiedenen Graustufen dargestellt.

### M-Mode (M= Motion-Mode bzw. Time-Motion-Mode)

Eindimensionales Verfahren, welches einen schmalen Bildausschnitt im zeitlichen Verlauf wiedergibt.

In der hochauflösenden B-Mode Sonographie stellt sich die Gefäßwand im Longitudinalschnitt ebenfalls mehrschichtig dar. An das echoarme Gefäßlumen grenzen zwei parallelverlaufende echoreiche Linien, die von einer echoarmen Zwischenschicht getrennt werden. Hierbei handelt es sich nicht um die Gefäßwandanteile Intima, Media und Adventitia, sondern um physikalisch bedingte Reflexionsphänomene an Grenzzyonen unterschiedlicher Schallimpedanz, sogenannte Grenzzyonenreflexe. 1984 beschrieben Terway et al. den sogenannten "Grenzzyonenreflex" als physikalischen Artefakt [44].

James et al. vermuteten 1982 als erste, dass es sich bei der echoarmen Schicht zwischen den echoreichen Linien am ehesten um die Intima und Media handelt [45]. 1986 erbrachten Pignoli und Kollegen den ersten histologischen Nachweis, dass die Dicke des echoarmen Bereiches zwischen den echoreichen Bändern im Ultraschallbild annähernd mit der realen Größe von Intima und Media übereinstimmt [46]. Durch Widder wurde bestätigt, dass es sich bei der lumennahen Reflexion um eine Lumen-Intima-Grenzschicht handelt [38]. Das zweite echoreiche Band bildet die Media-Adventitia-Grenzschicht. Zusammenfassend für beide Grenzschichten hat sich in den letzten Jahren in der Wissenschaft der Begriff der "Intima-Media-Dicke" etabliert [47].

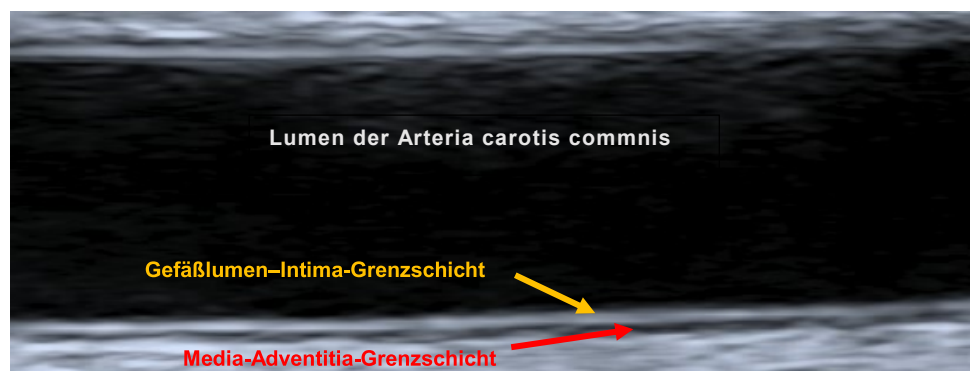


Abb. 3: Ultraschallbild der Arteria carotis communis mit den Grenzschichten der Gefäßwand

## 1.4 Arteriosklerose

### 1.4.1 Definition

Die Arteriosklerose ist ein Oberbegriff für arterielle Gefäßerkrankungen, die durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand bedingt sind [48]. Die Atherosklerose ist die häufigste Form der Arteriosklerose und von der World Health Organisation (WHO) als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia beschrieben. [49]

### 1.4.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist wissenschaftlich noch nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahrzehnten entstanden zwei zentrale Hypothesen zur Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen:

#### 1. „Response-to-injury-Hypothese“

Diese Hypothese wurde 1976 von den Arterioskleroseforschern Ross und Glomset aufgestellt [50], [51]. Sie beschreiben die Initiierung der Arteriosklerose durch eine Verletzung der inneren Arterienwand, der Intima, durch beispielsweise Traumata (bedingt durch arteriellen Hypertonus oder mechanische Verletzungen), biochemische Schädigungen (durch bakterielle Toxine, Viren oder Antigen-Antikörperreaktionen) oder durch biophysikalische Verletzungen. Aufgrund der Verletzung der Endothelschicht bewirken Wachstumsfaktoren bzw. Zytokine eine Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. Zudem entsteht eine endotheliale Dysfunktion mit einer gesteigerten Endothelpermeabilität. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Einstrom von Lipoproteinen und daraus resultierender Schaumzellbildung in der Intima und Media des arteriellen Gefäßes und langfristig kommt es zur Bildung herdförmiger Plaques.

## 2. „Lipoprotein-induced-atherosclerosis-Hypothese“

Joseph Leonard Goldstein berichtet in seiner Hypothese über eine durch Makrophagen bedingte chemische Modifizierung (Acetylierung des Proteinanteils) von LDL (low density lipoprotein), daraus resultiert die Umwandlung in Schaumzellen. Zusammenfassend sieht Goldstein eine Verletzung der inneren Gefäßwandschicht nur als Teilschritt in der Abfolge mehrerer komplexer Vorgänge, die eigentliche Ursache zur Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen wird in der oxidativen Modifizierung von LDL angesehen [52], [53].

Der weitere Verlauf der arteriosklerotischen Veränderungen wird von beiden Wissenschaftlern annähernd identisch beschrieben. Die Schaumzellen bewirken im weiteren Verlauf eine Entzündungsreaktion, diese führt zu einem Gewebeumbau. Es entsteht eine bindegewebsartige Ansammlung, die im Inneren einen Lipidkern aufweist. Der Lipidkern besteht aus abgestorbenen Schaumzellen, die oxidierte LDL-Partikel aufgenommen haben. Die daraus entstandenen arteriosklerotischen Plaques verringern das Gefäßlumen und die Gefäßwand der Arterien wird starr und brüchig. Die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen ist in Abbildung 4 graphisch illustriert.

### Die Entstehung von Arteriosklerose:

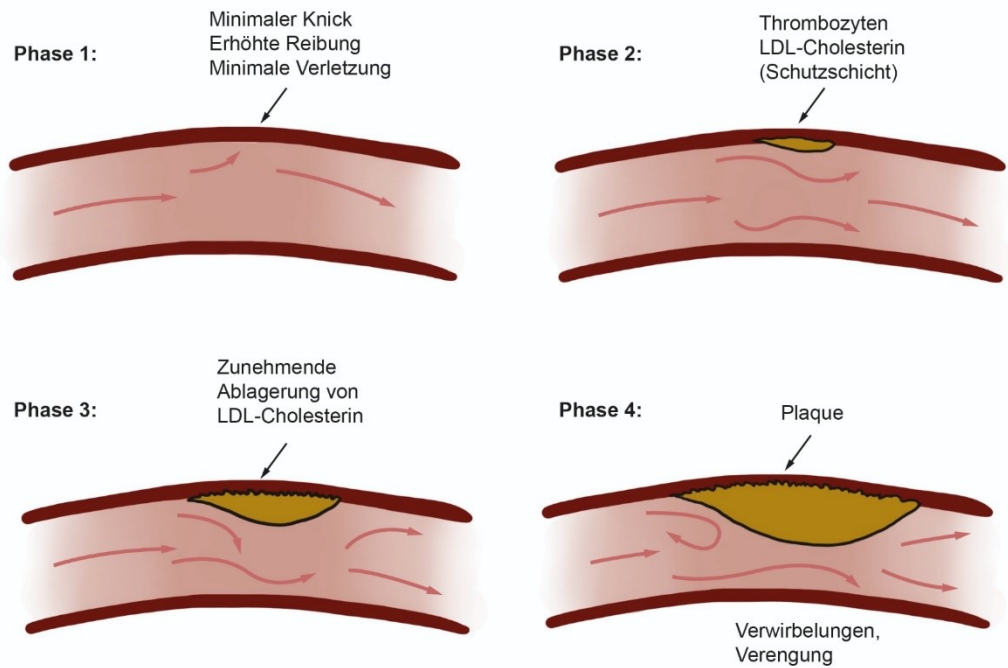


Abb. 4: Die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderung.  
modifizierte Abbildung nach: <https://www.blutwert.net/arteriosklerose/>

### 1.4.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen sind eng an das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren wie höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchen, Dyslipoproteinämie (erhöhtes Gesamtcholesterin und erniedrigtes HDL-Cholesterin), Bewegungsmangel und Stress gekoppelt [48].

## 1.5 Bisherige Studien zum Thema

In den letzten Jahren wurden einige Studien durchgeführt, die sich mit der Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und deren Bedeutung befassen haben.

Bereits 1986 setzten Pignoli und Kollegen [46] den Grundstein in der sonographischen Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in einer Studie, in der ein Vergleich zwischen der Intima-Media-Dicken-Messung *in vitro* und *in vivo* an der Arteria carotis communis erfolgte. Es konnte belegt werden, dass es zwischen der Dicke der Intima und Media in der B-Mode-Sonographie und der Dickenmessung der Intima und Media im Obduktionsresektat keinen signifikanten Unterschied gab und somit mit der Intima-Media-Dicke weitgehend übereinstimmt.

Poli et al. zeigten 1988 erstmals in einer Studie, dass Patienten mit Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Arteriosklerose (insbesondere Hypercholesterinämie) im Vergleich zu gefäßgesunden Probanden einen signifikant verdickten Intima-Media-Komplex aufweisen. In dieser Studie wurde angeführt, dass die Messung des Intima-Media-Komplexes zur Früherkennung und zur Verlaufskontrolle der Arteriosklerose geeignet ist [54].

In einer Vielzahl von Studien konnte belegt werden, dass die in der B-Mode-Sonographie bestimmte Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis im engen Zusammenhang mit den Risikofaktoren und einem späteren Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit und ischämischen Insulten steht [41], [55], [56].

Craven et al. setzten sich mit der Thematik auseinander, ob ein Zusammenhang zwischen arteriosklerotisch veränderten Carotiden und dem Zustand der Koronararterien besteht. In Zusammenschau aller Ergebnisse der Studie zeigt sich, dass ab dem 50. Lebensjahr das Ausmaß der Arteriosklerose der Arteria carotis communis streng mit dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit assoziiert ist. Das Ergebnis belegt, dass die B-Mode Sonographie genutzt werden kann, um eine mögliche koronare Herzerkrankung nichtinvasiv zu diagnostizieren [57].

Internationale Studien lassen vermuten, dass es durch eine Radiotherapie ebenfalls zu Veränderungen der Gefäßwand kommt:

Bereits 1990 äußerten Moritz et al. die Vermutung, dass eine hochdosierte Strahlentherapie in der Behandlung von Patienten mit Tumoren in der Kopf-Hals-Region zu Schädigungen der Arteria Carotis führt [58].

Im Jahr 2008 belegte eine wissenschaftliche Gruppe um Shariat, dass es bei Patienten nach erfolgter Radiotherapie in der Kopf-Hals-Region zu Gewebeveränderungen, insbesondere der Intima und Media der Carotiswand kommt. In dieser Studie wurden Patienten ohne bekannte Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Bindegewebsstörungen) nach einer durchgeführten Strahlentherapie untersucht und sonographisch die Intima-Media-Dicke bestimmt. Anschließend erfolgte der Vergleich der Intima-Media-Dicke mit Patienten ohne Strahlentherapie. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Breite des Intima-Media-Komplexes bei Patienten nach abgeschlossener Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich [59].

Steel et al. belegten, dass es nach einer Bestrahlungstherapie in der Kopf-Hals-Region zu einem signifikanten Anstieg der Prävalenz von Carotiserkrankungen kommt [60].

Carpenter und Liao konnten ebenfalls in ihren Studien zeigen, dass Patienten nach durchgeführter Radiotherapie des Kopfes und Halses ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Carotisstenosen und damit verbundenen cerebrovaskulären Ereignissen aufweisen. [61], [62].

Wissenschaftler um Gianicolo beschrieben 2010, dass ein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis nach stattgehabter Tumorbestrahlung und der Bestrahlungsdosis zwischen 20 und 70 Gy besteht. Es wurde belegt, dass die durchschnittliche Dicke des Intima-Media-Komplexes der Carotiden mit der Höhe der Bestrahlungsdosis ansteigt [63]. Die meisten Studien berichten über eine kritische Radiotherapiedosis von 40 Gy, die einen Anstieg der Intima-Media-Dicke bewirkt. Ab einer Radiotherapiedosis > 40 Gy kommt es zu einer Sättigung,

ohne weiteren Anstieg der Intima-Media-Dicke [64]. Insgesamt konnte in den bisherigen Studien keine feste Radiotherapiedosis [Gy] bestimmt werden und somit bleibt die kritische Dosis für einen Anstieg der Intima-Media-Dicke weiterhin unklar [65].

Die Pathogenese einer radiotherapieinduzierten Vaskulopathie umfasst akute Reaktionen, wie Plättchenaggregation und lokale Entzündungsreaktion, gefolgt von Langzeitschäden wie die Entstehung einer Fibrose. [66], [67], [68]. Es ist bekannt, dass Stenosen Jahre nach einer radiotherapeutischen Behandlung auftreten, aber der Beginn über die Veränderung der Intima-Media-Dicke wird in einigen Studien gegensätzlich beschrieben. Dorresteijn et al. beschreiben einen Anstieg der Intima-Media-Dicke zehn Jahre nach abgeschlossener Radiotherapie, während in den ersten zehn Jahren nach Radiotherapie die Intima-Media-Dicke nichtbestrahlter Carotiden höher gemessen wurde [69]. Eine andere prospektive Studie konnte einen Anstieg der Intima-Media-Dicke nach vier bis neun Jahren nach abgeschlossener Radiotherapie messen [70]. Zwei Longitudinalstudien berichten in einem Vergleich der Intima-Media-Dicke vor Radiotherapie und nach abgeschlossener Radiotherapie über einen Anstieg der Intima-Media-Dicke sechs Wochen nach Radiotherapie [71], [72]. Andere Studien berichten über einen Anstieg der Intima-Media-Dicke in den ersten drei Jahren nach abgeschlossener Radiotherapie [63], [73], [74], [75]. Zusammenfassend ist der Beginn des Anstiegs der Intima-Media-Dicke nach abgeschlossener Radiotherapie und der daraus resultierende Nutzen für ein sonographisches Screening der Schädigung der Arteria carotis communis weiterhin unklar.

## 2. Zielstellung dieser Arbeit

An der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie "Otto Körner" der Universitätsmedizin Rostock werden Patienten mit Tumorerkrankungen des Kopfes und Halses in der Tumordispensaire zur Beurteilung des Heilungsverlaufs und zur Durchführung der Rezidivprophylaxe regelmäßig körperlich untersucht und erhalten eine Sonographiekontrolle der Primärtumorregion, sowie des regionalen Lymphabflussgebietes.

Dass eine Radiotherapie bei Malignomen des Kopfes und Halses einen Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bewirkt, wurde bereits in vorherigen Studien belegt. Welchen Effekt eine zusätzliche Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite hat, ist in der Literatur noch nicht ausreichend geklärt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Zudem soll analysiert werden, ob eine radiotherapieinduzierte Gefäßwandschädigung dosisabhängig ist.

Eine weitere Fragestellung die in der Literatur noch nicht weitreichend geklärt werden konnte, ist der Beginn sowie das weitere Fortschreiten eines Anstiegs der Intima-Media-Dicke nach erfolgter Radiotherapie von Kopf-Hals-Malignomen. Die vorliegende Arbeit untersucht diese beiden Aspekte.

Des Weiteren gilt es zu klären, wie hoch das Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke ( $> 0,9$  mm) nach abgeschlossener Radiotherapie ist und welcher Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Intima-Media-Dicke, der Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren besteht.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Querschnittsstudie untersuchte Tumorpatienten mit einem histologisch nachgewiesenen Kopf-Hals-Malignom aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Universitätsmedizin Rostock. Diese Patienten erhielten im Anschluss an die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen, im Rahmen der regelmäßigen Tumordispensaire, eine sonographische Untersuchung des Halses zur Beurteilung des Heilungsverlaufes und zur Rezidivprophylaxe, um suspekten Halslymphknoten ausschließen zu können. Zusätzlich wurde sonographisch die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis beidseits bestimmt.

Anamnestisch gesunde Studienteilnehmer dienten als Kontrollgruppe. Bei den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe erfolgte ebenfalls eine sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis beidseits.

Alle Patienten und Studienteilnehmer erhielten einen Informationsbogen über die Studie und willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich für die Teilnahme an der Studie ein.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Rostock genehmigt (Aktenzeichen A 2013-0073).

### 3.2 Material und Untersuchungsverfahren

Das im Folgenden beschriebene Untersuchungsverfahren wurde identisch bei allen Probanden durchgeführt. Klinische Daten wie Tumorlokalisierung, durchgeführtes Therapiekonzept, sowie Informationen über eine zusätzliche Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite waren während der sonographischen Bestimmung der Intima-Media-Dicke nicht zugänglich.

### 3.2.1 Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke

Die Messungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis wurden von einem Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (Dr. med. Tobias Schuldt) mit einem Ultraschallgerät (Toshiba Xario -Typ SSA-660A) im B-Mode mit einem 9 MHz Linearschallkopf (PLT-805AT) durchgeführt.

Alle Untersuchungen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“, Universitätsmedizin Rostock.

Der zu untersuchende Studienteilnehmer liegt in Ruhe und bequem auf einer Liege in Rückenposition. Das Kopfteil der Untersuchungsliege ist ca. 30° nach oben geneigt. Der Hals des Probanden ist während der Messung der Intima-Media-Dicke leicht nach hinten rechts bzw. nach hinten links überstreckt. Der Untersuchungsablauf orientierte sich an dem Standard zur Intima-Media-Dickenmessung nach Widder [38]. Die Ultraschalluntersuchung beschränkte sich auf beiden Seiten auf die Abschnitte um die Carotisbifurkation. Zum besseren Auffinden der Bifurkation der A. carotis communis erfolgt zunächst die Darstellung des Gefäßes in der transversalen Schnittbildebene, anschließend wird die A. carotis communis in der longitudinalen Schnittbildebene dargestellt. Im Längsschnitt stellt sich der Intima-Media-Komplex als eine typische echoreiche Doppellinie an den Gefäßwänden dar. Die erste echogene Linie stellt die ventrale Begrenzung der Intima zum Gefäßlumen und die zweite echogene Linie den Übergang zwischen der Media und der Adventitia dar. Somit kann die Messung gut im „eingefrorenen“ Untersuchungsbild, bei dem sowohl die Gefäßvorderwand als auch die Gefäßhinterwand in annähernd gleich guter Qualität dargestellt wird, vorgenommen werden. Die Messung der Intima-Media-Dicke erfolgt ca. 2 cm proximal der Bifurkation der A. carotis communis in der Enddiastole an der schallkopffernen Gefäßwand. Hierzu werden die Messmarken nach dem Prinzip der "leading-edge"-Methode gesetzt. Es wurden je drei Werte der Intima-Media-Dicke von jeder Halsseite ermittelt und aus diesen Werten dann jeweils der Mittelwert gebildet (Abb. 5). Die Bestimmung der Mittelwerte erfolgte jeweils von zwei verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander. Anschließend wurde aus diesen Werten der Mittelwert errechnet. Die Messeinheit wird in mm angegeben.

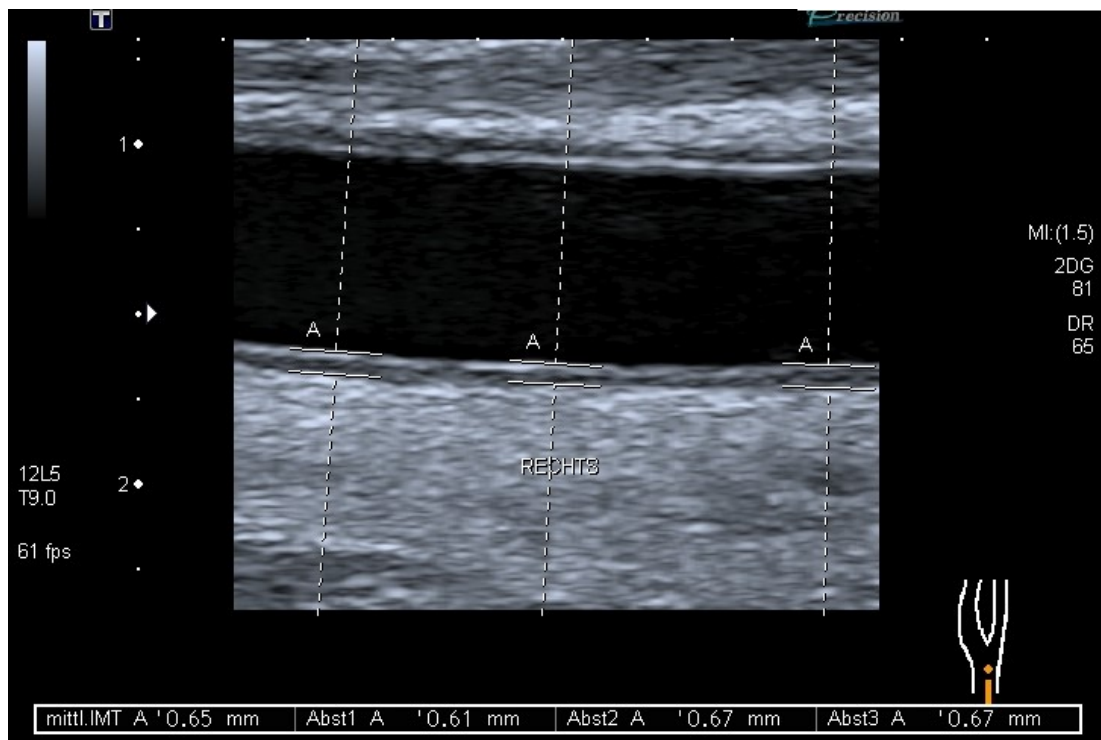


Abb. 5: Beispielbild einer Messung der Intima-Media-Dicke im eingefrorenem Bild. Aus den drei Werten wurde der Mittelwert gebildet.

### 3.2.2 Planung der Radiotherapie

Die Planung und die Durchführung der Radiotherapie erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Universitätsmedizin Rostock. Alle Patienten erhielten vor Beginn der Radiotherapie eine Computertomographieaufnahme des Kopfes und Halses, in der relevante Strukturen wie das Tumorbett, die Lymphabflussgebiete sowie Umgebungsstrukturen markiert wurden. Die Dosisberechnung der jeweiligen Strukturen erfolgte mit dem Bestrahlungsplanungssystem OnCentra® Version 4.3. (Elekta GmbH, Hamburg, Deutschland) (Abb. 6).

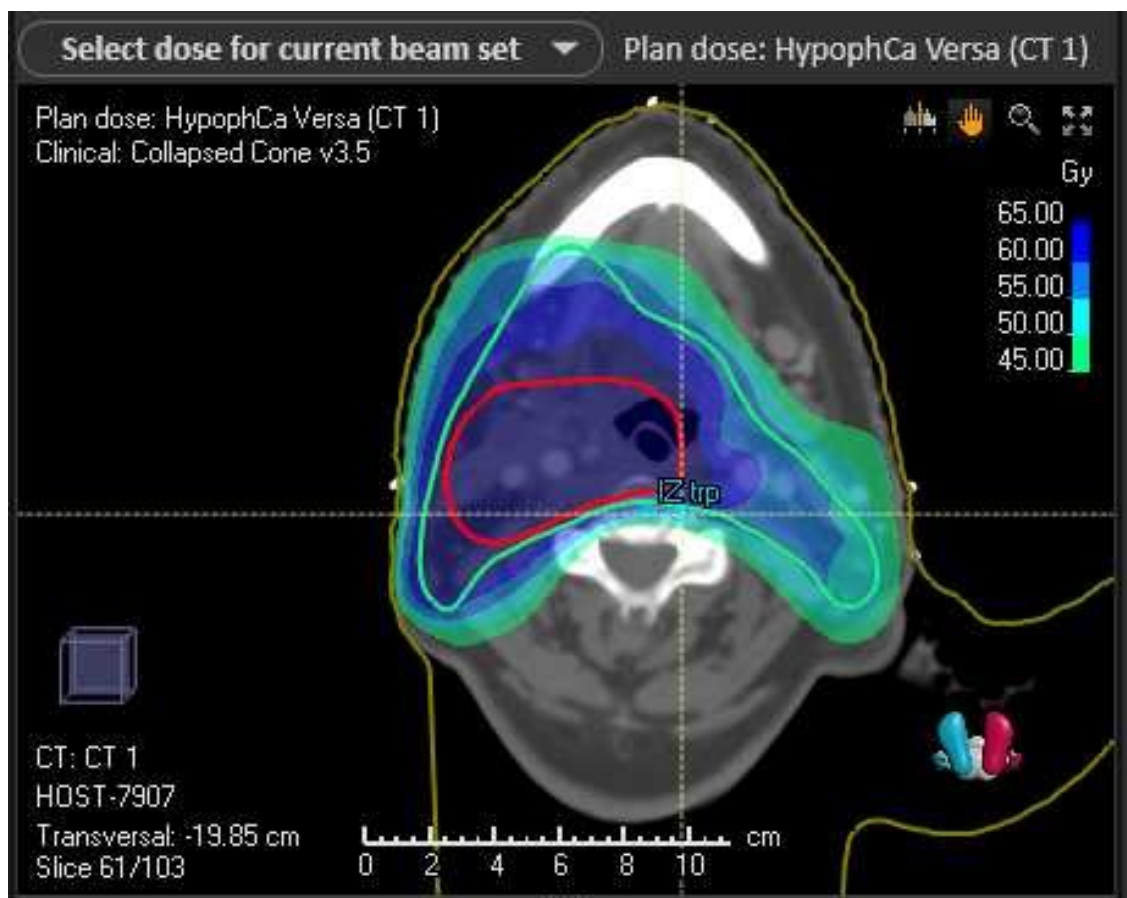


Abb. 6: Beispielhafte Planung einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich mit dem Computerprogramm OnCentra®Version 4.3 (Quelle: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, Leitung: Prof. Dr. med. Hildebrandt)). Das rote Feld markiert das Gebiet des Primärtumors, das blaue Feld beinhaltet zusätzlich die Lymphabflussgebiete beider Halsseiten, die grüne Markierung zeigt den Anteil der Bestrahlungsdosis auf umliegendes Gewebe.

Die durchschnittliche Dauer der Radiotherapie bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Malignom betrug sechs Wochen (3 - 7,5 Wochen). Die Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), 2D- oder 3D-konformale Radiotherapie. Folgende Parameter wurden der jeweiligen Patientenakte bzw. dem Therapieplanungsprotokoll entnommen: jeweilige Bestrahlungstechnik, Dosis der Radiotherapie, bestrahlte Seite bzw. uni- oder bilaterale Radiotherapie und die Planung [konventionell (1,8 – 2,0 Gy/ Fraktion, 5 Behandlungen/ Woche), akzeleriert (1,8 – 2,0 Gy/ Fraktion, > 5 Behandlungen/ Woche), hyperfraktioniert (< 1,25 Gy/ Fraktion, 10 Behandlungen/Woche) oder hypofraktioniert (> 2 Gy/ Fraktion/einmal täglich)].

### 3.3 Statistische Verfahren

Die Dokumentation der Datenerhebung wurde mit dem Computerprogramm Microsoft® Word® (Microsoft Office Professional Plus 2016, Redmond, Washington, USA) sowie Microsoft® Excel® (Microsoft Office Professional Plus 2013, Redmond, Washington, USA) durchgeführt. Quantitative Werte wurden als Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung) und Median (inklusive der Ränge) angegeben. Die Zusammenfassung der Daten erfolgte in einer deskriptiven Statistik und es wurde der D'Agostino Pearson Normalverteilungstest angewendet. In der Erhebung der parametrischen Statistik wurden gepaarte Vergleiche (z.B. Vergleich mittlere Intima-Media-Dicke der Tumorseite vs. kontralaterale Seite) mit (multiplen) t-Test (Holm-Sidak's posthoc test) durchgeführt. Der Vergleich mehrerer Werte erfolgte mit dem One Way ANOVA (Tukey) oder Welch's ANOVA für ungleiche Werte (Dunnett's T3 posthoc test). In der nicht parametrischen Statistik erfolgte der Vergleich von zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test und dem Wilcoxon-Test, wenn gepaarte Variablen verglichen wurden. Vielfachvergleiche erfolgten mit dem Kurskal-Wallis-Test (Dunn's posthoc test). Die Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mit der Spearman-Korrelation und einfachen/ multiplen linearen Regression ermittelt. Das relative Risiko wurde mit dem Fisher's exact Test berechnet. Ergebnisse gelten als signifikant, wenn  $p < 0,05$ . Alle Berechnungen und statistischen Auswertungen erfolgten mit GraphPadPrism 8® (GraphPad software, San Diego, USA).

## 4. Ergebnisse

Die durchgeführte Querschnittsstudie untersuchte den Einfluss der Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Zudem wurde untersucht, wie sich weitere Therapiemaßnahmen wie eine Chemotherapie und eine Neck Dissection auf die Intima-Media-Dicke auswirken. Abschließend wurde die Bedeutung der Radiotherapie für den Anstieg der Intima-Media-Dicke im Vergleich zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht.

### 4.1 Epidemiologie

117 Patienten im Alter von 26 – 85 Jahren wurden nach der Therapie eines Plattenepithelkarzinoms des Kopfes und Halses eingeschlossen. 96 Patienten erhielten im Therapiekonzept eine Radiotherapie. 21 Patienten erhielten eine alleinige chirurgische Therapie bzw. eine Chemotherapie ohne Radiotherapie. 20 anamnestisch gesunde Studienteilnehmer dienten als Kontrollgruppe. Die Mehrheit der Studienpopulation war männlich, älter als 60 Lebensjahre und Raucher. Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche einen Einfluss auf die Intima-Media-Dicke haben, unterschieden sich nicht (Tabelle 1). Eine Ausnahme war der ausgeprägte Nikotinkonsum der Tumorpatienten.

Tabelle 1: Beschreibung der Studienpopulation

Eigenschaften	Patienten mit Radiotherapie n = 96	Patienten ohne Radiotherapie n = 21	Gesunde Kontrollgruppe n = 20
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	16 (17%)	4 (19%)	5 (25%)
männlich	80 (83%)	17 (81%)	15 (75%)
<b>Alter [Jahre]</b>	62,82 ± 11,04	60,09 ± 12,85	61,45 ± 9,90
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	24,56 ± 3,32	26,05 ± 4,50	26,62 ± 3,33
<b>Rauchverhalten[PY]</b>	19,33 ± 18,61	17,52 ± 18,80	8,45 ± 11,16*
0-9	38 (40,43%)	10 (47,62%)	16 (80%)
10-29	33 (34,38%)	4 (19,04%)	4 (20%)
≥30	23 (24,47%)	7 (33,33%)	0 (0%)
<b>Arterielle Hypertonus</b>	41 (42,70%)	8 (38,09%)	4 (20%)
<b>Diabetes mellitus</b>	10 (10,41%)	2 (9,52%)	0 (0%)
<b>Dyslipoproteinämie</b>	13 (13,54%)	2 (9,52%)	0 (0%)
<b>Cerebrovaskuläre Ereignisse</b>	23 (23,96%)	1 (4,76%)	0 (0%)

*Darstellung der Studienpopulation absoluter/ relativer Wert oder Mittelwert ± Standardabweichung. Es wurde der D'Agostino-Pearson Normalverteilungstest und eine One Way ANOVA (Tukey) durchgeführt (\*p < 0,05). PY = Packyear*

## 4.2 Radiotherapie bei Tumorpatienten

In der Gruppe der Patienten, die eine Radiotherapie erhalten haben, wurde die Mehrheit (77/96) der Patienten mit einer Einzeldosis von 2 Gy behandelt. 41 der 96 Patienten mit Radiotherapie erhielten eine beidseitige Radiotherapie, die Differenz der Dosis beider Seiten unterschied sich weniger als 5 Gy. Ein Überblick über die Radiotherapie ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Beschreibung der Radiotherapie der 96 Studienpatienten

	Mittelwert/ n	± SD/ %
<b>Seite</b>		
beidseits	41/96	36
<b>Boost Tumorseite [ &gt; 5Gy]</b>	55/96	64
<b>Dosis ACC [Gy]</b>		
beidseits	62,5	± 7,9
Tumorseite	61,1	± 9,7
Kontralaterale Seite	49,3	± 15,8 *
<b>Zusätzliche Bestrahlungsdosis Tumorseite [Gy]</b>	15,63	± 15,6
<b>Protokoll (n)</b>		
1.50 Gy/ Fraktion	6/96	7
1.80 Gy/ Fraktion	5/96	5
2.00 Gy/ Fraktion	77/96	80
2.20 Gy/ Fraktion	7/96	8
<b>zusätzliche Chemotherapie</b>	55/96	57
<b>zusätzliche Chirurgie/ Neck Dissection</b>	65/96	67
<b>Zeitintervall nach Radiotherapie [Jahre]</b>	3,1	± 3,1

Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung oder absoluter/ relativer Wert der Behandlungskonzepte. Es wurde der D'Agostino-Pearson Normalverteilungstest und der One Way ANOVA (Tukey) durchgeführt (\*p < 0,05 vs. bilateral/ Tumorseite).

Das Zeitintervall nach der Radiotherapie ist in dieser Studie definiert als der Zeitraum nach Beendigung der Radiotherapie und der sonographischen Messung der Intima-Media-Dicke. Die Patienten, die eine Radiotherapie in ihrem Behandlungskonzept erhalten haben, wurden entsprechend dem Postbestrahlungsintervall in vier Gruppen eingeteilt. Zudem erfolgte die Einteilung der Patienten, die im Rahmen der Radiotherapie eine zusätzliche Bestrahlungsdosis von  $\Delta > 5$  Gy auf der Seite des Primärtumors erhalten haben ( $n = 55$ ), nach dem Postbestrahlungsintervall (Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der Studienpatienten mit Radiotherapie nach Zeitintervall nach der Radiotherapie

	Anzahl n	Mittelwert [Jahre] $\pm$ SD
<b>Gesamt</b>		
< 0,5 Jahre	17	0,30 $\pm$ 0,11
0,5 – 2 Jahre	30	1,25 $\pm$ 0,38
2-5 Jahre	31	3,27 $\pm$ 0,90
> 5 Jahre	18	8,53 $\pm$ 2,56
<b>Patienten mit Boost <math>\Delta &gt; 5</math>Gy</b>		
<b>Tumorseite</b>		
< 0,5 Jahre	11	0,28 $\pm$ 0,12
0,5 – 2 Jahre	23	1,22 $\pm$ 0,40
2-5 Jahre	15	3,35 $\pm$ 0,95
> 5 Jahre	6	7,16 $\pm$ 1,68

Darstellung absoluter/ relativer Wert, sowie Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

## 4.3 Einfluss Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke

Eine hochdosierte Radiotherapie im Therapiekonzept eines Kopf-Hals-Malignoms führt zu einem Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Die mittlere Intima-Media-Dicke nach abgeschlossener Radiotherapie ( $0,76 \text{ mm} \pm 0,15 \text{ mm}$ ,  $n = 96$ ) war im Vergleich zur Studienpopulation, die im Therapiekonzept keine Radiotherapie erhalten haben ( $0,69 \text{ mm} \pm 0,10 \text{ mm}$ ,  $n = 21$ ) 11% größer und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $0,64 \text{ mm} \pm 0,11 \text{ mm}$ ,  $n = 20$ ) um 18% größer.

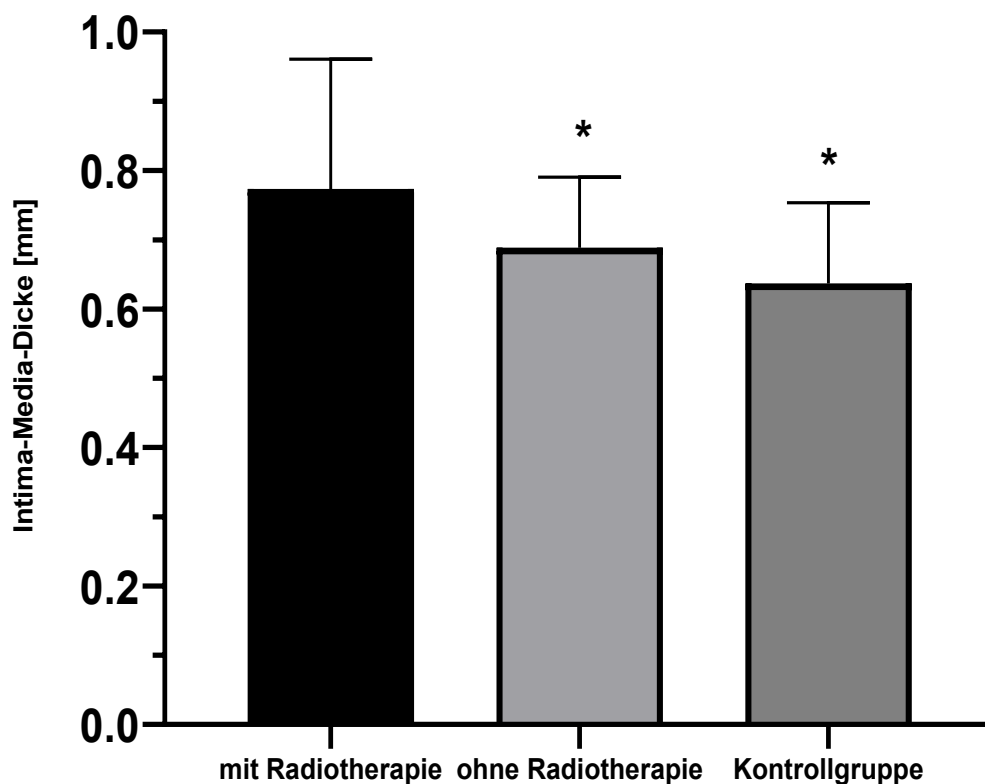


Abbildung 7: Intima-Media-Dicke von bestrahlten und nichtbestrahlten Aa. carotis communis. Die Messung der IMD erfolgte nach abgeschlossener ipsilateraler bzw. bilateraler Radiotherapie ( $0,76 \pm 0,15 \text{ mm}$ ,  $n = 96$ ). Patienten, die keine Radiotherapie erhalten haben ( $0,69 \pm 0,10 \text{ mm}$ ,  $n = 21$ ) und eine gesunde Kontrollgruppe dienten als Vergleichsgruppe. D'Agostino Normalverteilungstest und Welch's ANOVA-Test (Dunnet's T3,  $p^* < 0,05$  vs. Radiotherapie).

Die Studienteilnehmer wurden anhand ihrer Risikofaktoren für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke in verschiedene Subgruppen eingeteilt. Als Risikofaktoren wurden das Rauchverhalten (> 10 PY), Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und arterieller Hypertonus definiert. In Tabelle 4 ist die jeweilige Anzahl der Studienteilnehmer der einzelnen Subgruppen, sowie die mittlere Intima-Media-Dicke ± Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit Radiotherapie und ohne Radiotherapie

<b>Subgruppen</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Anzahl N</b>	<b>IMD ± SD [mm]</b>
<b>insgesamt</b>	Radiotherapie	96	0,80 ± 0,19
	∅ Radiotherapie	41	0,66 ± 0,11*
<b>weiblich</b>	Radiotherapie	16	0,76 ± 0,16
	∅ Radiotherapie	9	0,62 ± 0,12*
<b>männlich</b>	Radiotherapie	80	0,82 ± 0,18
	∅ Radiotherapie	32	0,67 ± 0,11*
<b>&lt;60 Jahre</b>	Radiotherapie	35	0,72 ± 0,20
	∅ Radiotherapie	22	0,62 ± 0,11*
<b>≥60 Jahre</b>	Radiotherapie	61	0,85 ± 0,16
	∅ Radiotherapie	19	0,71 ± 0,09*
<b>keine Risikofaktoren</b>	Radiotherapie	18	0,79 ± 0,20
	∅ Radiotherapie	14	0,64 ± 0,13*
<b>≥1 Risikofaktor</b>	Radiotherapie	78	0,81 ± 0,18
	∅ Radiotherapie	27	0,68 ± 0,10*
<b>Neck Dissection</b>	Radiotherapie	65	0,75 ± 0,16
	∅ Radiotherapie	12	0,70 ± 0,09
<b>Radiotherapie</b>		41	0,76 ± 0,16
<b>Radiochemotherapie</b>		55	0,75 ± 0,14

Als Risikofaktoren wurden das Rauchverhalten (> 10 PY), Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und arterieller Hypertonus definiert. Es ist die jeweilige Anzahl der Studienteilnehmer der einzelnen Subgruppen, sowie die mittlere Intima-Media-Dicke ± Standardabweichung im Vergleich Patienten mit Radiotherapie und Patienten ohne Radiotherapie dargestellt.

Ein Vergleich der Intima-Media-Dicke der Subgruppen zeigt, dass die mittlere Intima-Media-Dicke bei den Patienten mit Radiotherapie in den Subgruppen Geschlecht, Alter, ohne Risikofaktoren und > 1 Risikofaktor signifikant größer ist, als bei Patienten ohne Radiotherapie im Behandlungskonzept.

#### 4.4 Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und der Intima-Media-Dicke

Um einen Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und der Breite des Intima-Media-Komplexes zu untersuchen, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Patienten mit einer unilateralen bzw. bilateralen (Mittelwert der Intima-Media-Dicke beider Seiten) Radiotherapie in der Kopf-Hals-Region wurden für die Berechnung berücksichtigt (n = 96). Eine signifikante Regressionsgleichung  $Y = 0,002801 \cdot X + 0,6034$  wurde mit  $R^2 = 0,05$  ermittelt (Abb. 8). Auf der Abszisse ist die Dosis der Radiotherapie als unabhängige Variable und auf der Ordinate ist die Intima-Media-Dicke als abhängige Variable dargestellt. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und einem Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis nachgewiesen werden. Mit der Höhe der Dosis der Radiotherapie steigt die Intima-Media-Dicke signifikant an.

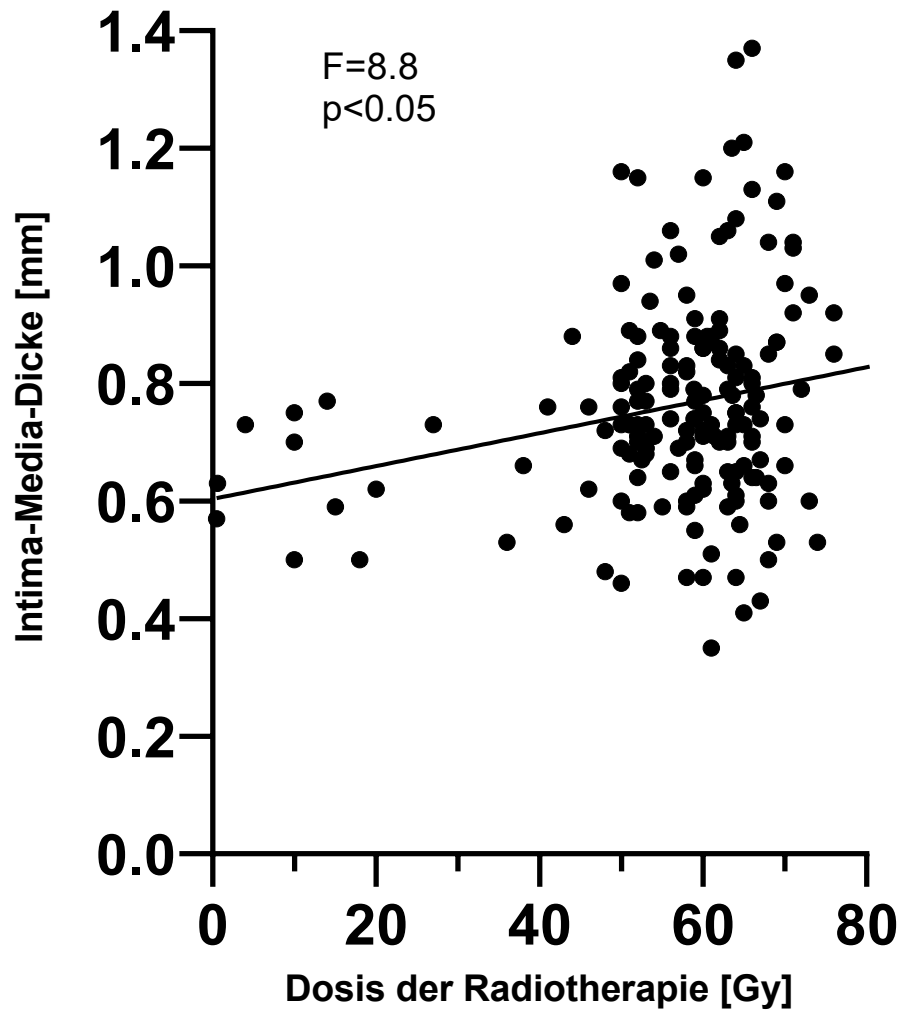


Abb. 8: Lineare Regressionsanalyse über den Zusammenhang der Dosis der Radiotherapie (Abszisse, unabhängige Variable) und der Intima-Media-Dicke (Ordinate, abhängige Variable). Es wurden Patienten mit unilateraler und bilateraler Radiotherapie (Mittelwert beider Seiten) berücksichtigt (n = 96, F = 8,8, p < 0,05).

## 4.5 Vergleich Intima-Media-Dicke der Tumorseite mit der kontralateralen Seite

55 der 96 Studienpatienten, erhielten auf der Tumorseite eine höhere Bestrahlungsdosis ( $\Delta > 5$  Gy, die durchschnittliche Differenz beträgt 15,6 Gy). Ein Vergleich der Mittelwerte der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis zeigt, dass die Tumorseite ( $0,78 \pm 0,20$  mm) eine um sieben Prozent größere Intima-Media-Dicke zur kontralateralen Seite ( $0,73 \pm 0,16$  mm) aufweist (Abb. 9). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Tumorseite und der kontralateralen Seite konnte nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ).

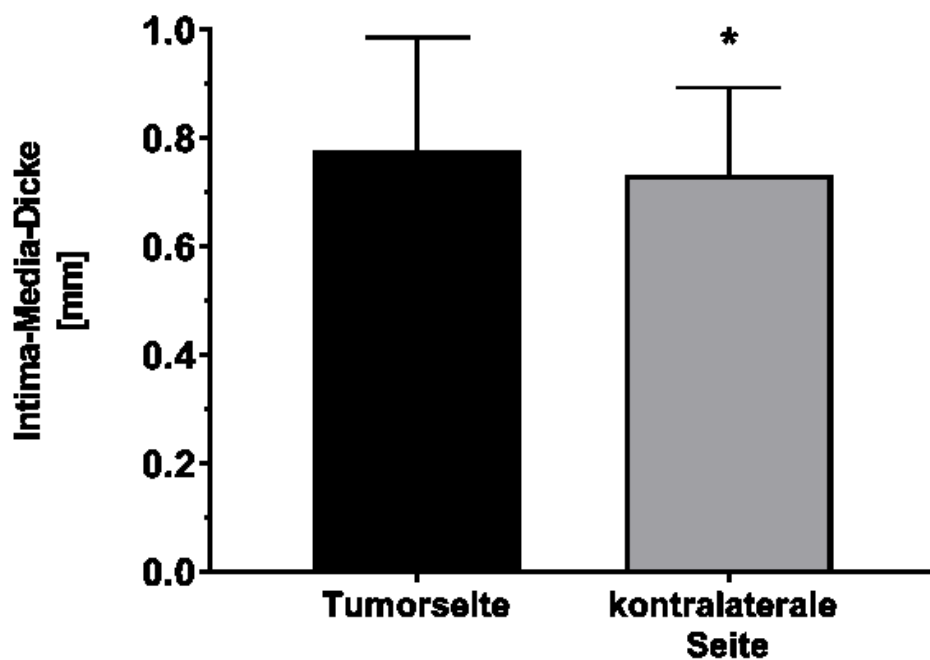


Abb. 9: Vergleich der Intima-Media-Dicke, der mit einer Differenz von  $\Delta > 5$  Gy bestrahlten Arteria carotis communis auf der Tumorseite ( $0,78 \pm 0,20$  mm) und der kontralateralen Seite ( $0,73 \pm 0,16$  mm).

D'Agostino Normalverteilungstest und gepaarter t-Test ( $n = 55$ ,  $*p < 0,05$  vs. Tumorseite)

## 4.6 Einfluss des Therapiekonzeptes auf die Intima-Media-Dicke

### *Einfluss einer Neck Dissection auf die Intima-Media-Dicke*

Zusätzlich zur Radiotherapie, erhielten 67% (65/95) der Studienpatienten eine Neck Dissection.

Es erfolgte ein Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke der A. carotis communis bei Patienten, die eine Radiotherapie ohne zusätzliche Neck Dissection erhalten haben ( $0,83 \pm 0,14$  mm,  $n = 31$ ), bei Patienten, die eine Radiotherapie und eine Neck Dissection erhalten haben ( $0,80 \pm 0,20$  mm,  $n = 65$ ) und bei Patienten, die eine alleinige Neck Dissection, ohne Radiotherapie erhalten haben ( $0,69 \pm 0,10$  mm,  $n = 21$ ). Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsansätzen mit einer Radiotherapie des Kopfes und Halses und einer Therapie mit alleiniger Neck Dissection. Die mittlere Intima-Media-Dicke ist bei Patienten mit Radiotherapie im Behandlungskonzept signifikant größer gemessen worden (Abb. 10). Eine durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen einer erfolgten Neck Dissection und der Breite des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis ( $r = 0,01$ ).

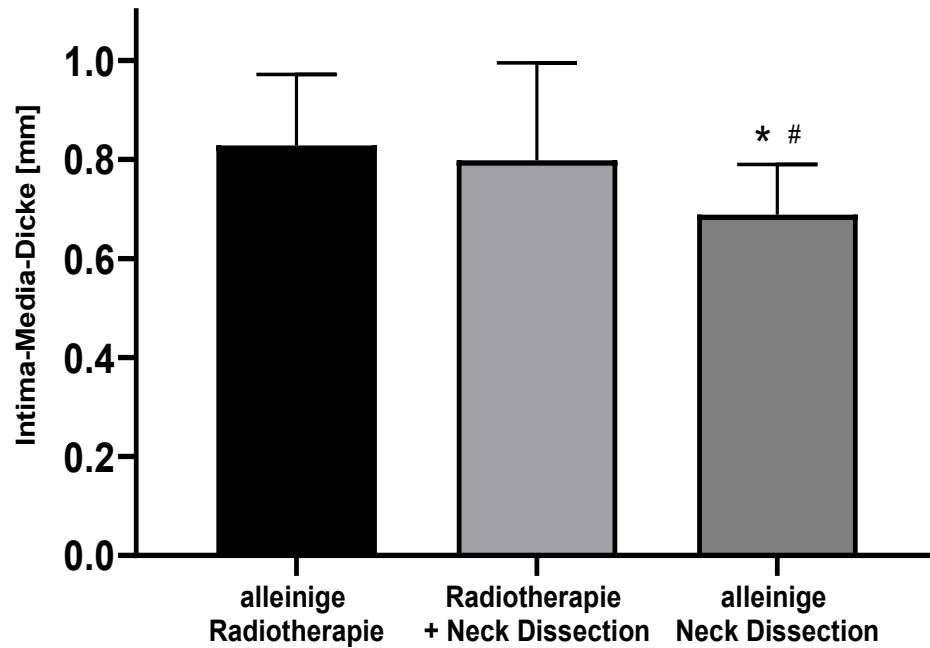


Abb.10: Vergleich der sonographisch bestimmten Intima-Media-Dicke bei Patienten mit alleiniger Radiotherapie, Patienten mit Radiotherapie und Neck Dissection, sowie bei Patienten mit alleiniger Neck Dissection. D'Agostino Normalverteilungstest und One Way ANOVA (Tukey) Test wurden angewandt (\*p < 0,05 vs. alleinige Radiotherapie; #p < 0,05 vs. Radiotherapie und Neck Dissection).

Die mittlere Intima-Media-Dicke auf der Tumorseite (mit zusätzlicher Dosis bestrahlt) unterscheidet sich bei Patienten mit Radiotherapie und Neck Dissection ( $0,80 \pm 0,20$  mm) und ohne Neck Dissection ( $0,83 \pm 0,14$  mm) nicht wesentlich. Auf der kontralateralen Seite zeigte sich bei Radiotherapie plus Neck Dissection ( $0,69 \pm 0,10$  mm) und ohne Neck Dissection ( $0,65 \pm 0,11$  mm) ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Tumorseite und der kontralateralen Seite bei Patienten mit Radiotherapie und zusätzlicher Bestrahlungsdosis im Therapiekonzept nachgewiesen werden (Abb. 11).

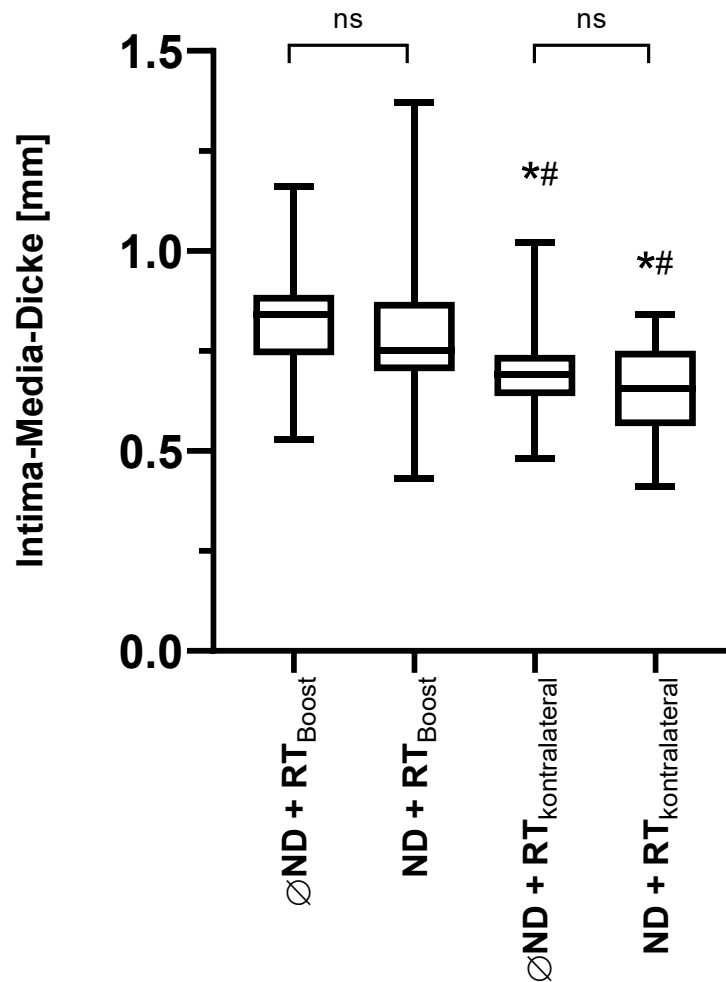


Abb. 11: Der Einfluss einer Neck Dissection auf die Intima-Media-Dicke. Die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke erfolgte auf der Tumorseite und der kontralateralen nach abgeschlossener Radiotherapie ± Neck Dissection. Die Gruppen wurden mit dem Kruskal Wallis/ Dunn´s t-Test verglichen (\*p < 0,05 vs. Radiotherapie Tumorseite; #p < 0,05 vs. Radiotherapie Tumorseite ± Neck Dissection). Abkürzungen: ND = Neck Dissektion, RT = Radiotherapie.

### *Einfluss einer Chemotherapie auf die Intima-Media-Dicke*

57% der Studienpatienten (55/96) mit einer Radiotherapie im Behandlungskonzept erhielten zusätzlich eine Chemotherapie.

Ein Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke der A. carotis communis von Patienten, die eine Radiotherapie ohne Chemotherapie erhalten haben ( $0,83 \pm 0,14$  mm,  $n = 31$ ), mit der mittleren Intima-Media-Dicke der Patienten, die zusätzlich zur Radiotherapie eine Chemotherapie erhalten haben ( $0,75 \pm 0,14$  mm,  $n = 55$ ) zeigte einen signifikanten Unterschied. Eine alleinige Chemotherapie, ohne Radiotherapie erhielt keiner der untersuchten Patienten (Abb. 12).

Die durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie und der Breite des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis ( $r = 0,14$ ).

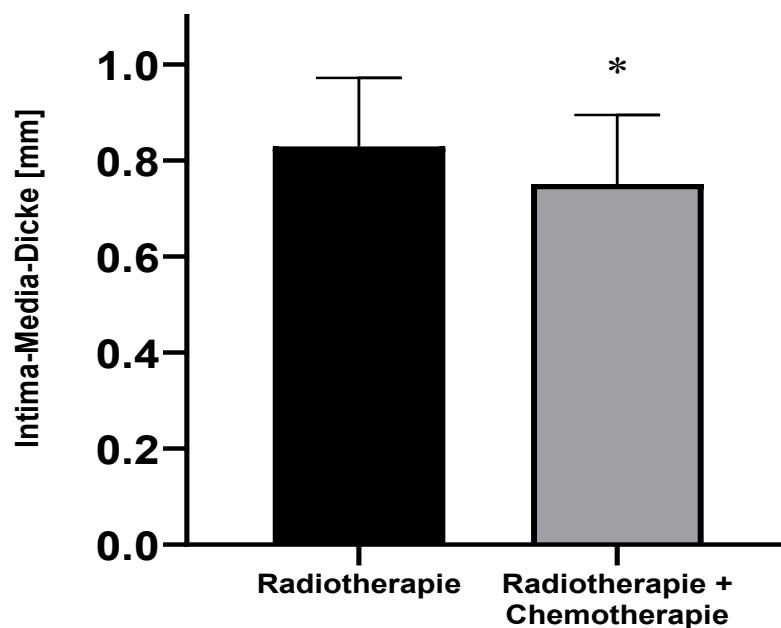


Abb. 12. Vergleich der sonographisch bestimmten Intima-Media-Dicke bei Patienten mit alleiniger Radiotherapie und Patienten mit Radiochemotherapie. Eine alleinige Chemotherapie ohne Radiotherapie erhielt keiner der untersuchten Patienten. Der ungepaarte t-Test wurde angewandt (\* $p < 0,05$  vs. alleinige Radiotherapie).

Ein weiterer Vergleich der mittleren Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis auf der Tumorseite und somit mit zusätzlichem Boost bestrahlte Seite und der kontralateralen Seite zeigte, dass die Intima-Media-Dicke auf der Tumorseite bei Patienten mit Chemotherapie ( $0,81 \pm 0,19$  mm) und ohne Chemotherapie ( $0,82 \pm 0,17$  mm) keinen signifikanten Unterschied aufweist. Auf der kontralateralen Seite zeigte sich bei Patienten mit Chemotherapie ( $0,69 \pm 0,13$  mm) und ohne Chemotherapie ( $0,72 \pm 0,15$  mm) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke. Der bereits nachgewiesene signifikante Unterschied zwischen der Tumorseite und der kontralateralen Seite bei Patienten mit Radiotherapie im Behandlungskonzept bestätigte sich auch bei Patienten mit Chemotherapie im Behandlungskonzept (Abb. 13).

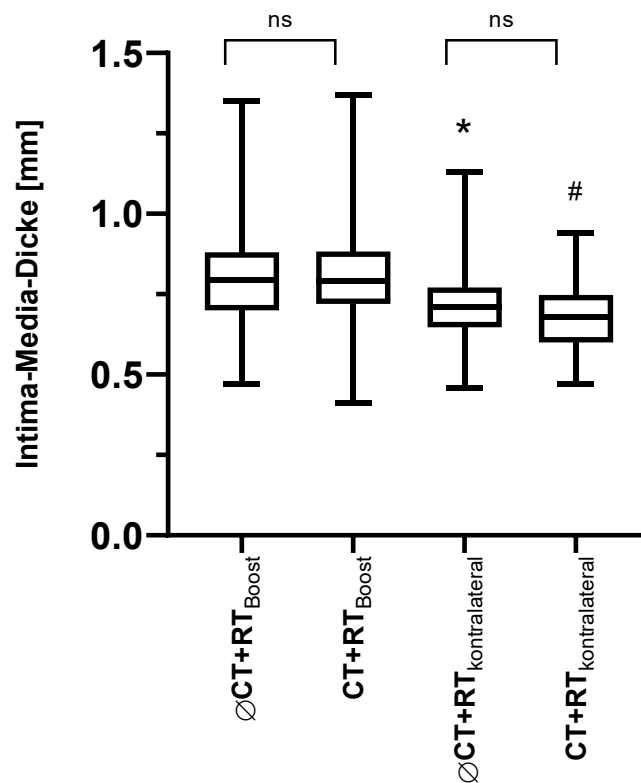


Abb. 13: Der Einfluss einer Chemotherapie auf die Intima-Media-Dicke. Die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke erfolgte auf der Tumorseite und der kontralateralen nach abgeschlossener Radiotherapie  $\pm$  Chemotherapie. Der Vergleich der Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test und dem Wilcoxon-Test, bei gepaarten Vergleichen. (\* $p < 0,05$  vs. ø CT+ Radiotherapie Tumorseite; # $p < 0,05$  vs. CT + Radiotherapie Tumorseite). Abkürzungen: CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie.

## 4.7 Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke, Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren

Zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen der Intima-Media-Dicke, der Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anhand der Ergebnisse der Framingham-Studie [76], [77] definiert. Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden untersucht: Alter, Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonus, Rauchverhalten, übermäßiger Alkoholkonsum und bisherige kardiovaskuläre Ereignisse. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und der Behandlungsstrategie untersucht. Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen wurde mit der Spearman-Korrelation berechnet. Nur die Korrelation zwischen dem Alter ( $r = 0,50$ ) und der Intima-Media-Dicke ist stärker ausgeprägt als der Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und einer erfolgten Radiotherapie ( $r = 0,31$ ). Weitere Zusammenhänge bestanden zwischen der Intima-Media-Dicke und dem Rauchverhalten ( $r = 0,22$ ), Dyslipoproteinämie ( $r = 0,22$ ) und Diabetes mellitus ( $r = 0,21$ ). Zwischen den weiteren Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Adipositas, arterieller Hypertonus, übermäßiger Alkoholkonsum und bisherige kardiovaskuläre Ereignisse) konnte kein Zusammenhang mit der Intima-Media-Dicke ermittelt werden (Tab. 5).

Tabelle 5: Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke, Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren

<b>Faktor</b>	<b>Spearman r</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>
<b>Radiotherapie</b>	0,31*	0,15 – 0,46
<b>Neck Dissection</b>	0,02	-0,15 – 0,19
<b>Chemotherapie</b>	0,14	-0,03 – 0,30
<b>Alter</b>	0,50*	0,36 – 0,62
<b>Geschlecht</b>	-0,01	-0,18 – 0,16
<b>Adipositas</b>	-0,09	-0,26 – 0,09
<b>Diabetes mellitus</b>	0,21*	0,04 – 0,37
<b>Dyslipoproteinämie</b>	0,22*	0,05 – 0,38
<b>Arterieller Hypertonus</b>	0,18	0,01 – 0,34
<b>Rauchverhalten</b>	0,22*	0,05 – 0,38
<b>Alkoholabusus</b>	0,16	-0,01 – 0,33
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>	0,11	-0,06 – 0,29

Als Risikofaktoren wurde das männliche Geschlecht, Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), Rauchverhalten (> 10 PY), Alkoholkonsum (> 1 Standarddrink/Tag), Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonus und anamnestisch stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse definiert. D'Agostino-Pearson Normalverteilungstest und die Spearman-Korrelation wurden angewandt. (n = 137, \*p < 0,05)

Zudem wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse zur Vorhersage des Anstiegs der Intima-Media-Dicke anhand der bereits genannten kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt. Eine statistisch signifikante Regressionsgleichung ( $F(6,127) = 9,49; p < 0,05$ ) konnte mit  $R^2 = 0,3$  ermittelt werden. Nach Hinzufügen der Radiotherapie zu den unabhängigen Variablen steigt die Korrelation ( $F(7,126) = 9,75, p < 0,05$ ) mit  $R^2 = 0,35$ . Das Alter, Rauchverhalten, Dyslipoproteinämie und auch die Radiotherapie sind wesentliche Vorhersagewerte für den Anstieg der Intima-Media-Dicke.

## 4.8 Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke nach Radiotherapie

Um zu prüfen, wie hoch das Risiko ist nach einer erfolgten Radiotherapie des Kopfes und Halses eine pathologische Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (> 0,9 mm) zu entwickeln, wurde mit Hilfe des Fisher's exact Test das relative und attributable Risiko ermittelt (Tab. 6). Es bestand ein 19% erhöhtes Risiko nach einer abgeschlossenen Radiotherapie des Kopfes und Halses eine pathologische Intima-Media-Dicke von > 0,9 mm zu entwickeln. Auch konnte ermittelt werden, dass durchschnittlich sieben Patienten eine Radiotherapie des Kopfes und Halses erhalten müssen, bis bei einem Patienten eine pathologische Intima-Media-Dicke nachweisbar ist.

Tabelle 6: Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke nach erfolgter Radiotherapie bei Kopf-Hals-Malignomen

	<b>Mittlere Intima-Media-Dicke &lt;0.9 mm</b>	<b>Mittlere Intima-Media-Dicke &gt;0.9 mm</b>	<b>Relatives Risiko/ attributables Risiko (95% CI)</b>
<b>Ø Radiotherapie</b>	97,5 % (40/41)	2,5% (01/41)	1,19 (1,05–1,34)*
<b>Radiotherapie</b>	82,3% (79/96)	17,7% (17/96)	6,48 (3,42–17,59)*

Zur Berechnung des relativen und attributablen Risikos für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke (> 0,9 mm) wurde der Fisher's exact Test (Baptista-Pike, \*p < 0,05) verwendet.

## 4.9 Einfluss Zeitintervall nach Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke

Um den Einfluss des Zeitintervalls nach abgeschlossener Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke zu prüfen, wurden die Patienten entsprechend der Länge des Zeitintervalls nach abgeschlossener Radiotherapie in vier Subgruppen eingeteilt (< 0,5 Jahre, 0,5 - 2 Jahre, 2-5 Jahre und > 5 Jahre). Eine frühzeitig, innerhalb von sechs Monaten nach abgeschlossener Radiotherapie, durchgeführte sonographische Messung der Intima-Media-Dicke, zeigte einen leichten Anstieg der Intima-Media-Dicke auf der Tumorseite ( $0,75 \pm 0,1$  mm) im Vergleich zu kontralateralen Seiten ( $0,70 \pm 0,13$  mm,  $p > 0,05$ ). Dieser Effekt hielt bis über zehn Jahre nach abgeschlossener Radiotherapie an. Bei den Studienteilnehmern, deren Radiotherapie zwischen einem halben Jahr und zwei Jahre zurücklag ( $n = 11$ ) wurde auf der Tumorseite eine mittlere Intima-Media-Dicke von  $0,78 \pm 0,15$  mm und auf der kontralateralen Seite von  $0,75 \pm 0,21$  mm ( $p > 0,05$ ) gemessen. Studienteilnehmer, deren Radiotherapie zwischen zwei und fünf Jahre zurücklag ( $n = 23$ ) hatten auf der Tumorseite eine mittlere Intima-Dicke von  $0,77 \pm 0,26$  mm und auf der kontralateralen Seite von  $0,75 \pm 0,13$  mm ( $p > 0,05$ ). Nach Abschluss der Radiotherapie vor mehr als fünf Jahren ( $n = 6$ ), wurde auf der Tumorseite eine mittlere Intima-Media-Dicke von  $0,81 \pm 0,28$  mm gemessen und auf der kontralateralen Seite eine mittlere Intima-Media-Dicke von  $0,70 \pm 0,15$  mm ( $p > 0,05$ ) gemessen (Abb. 14).

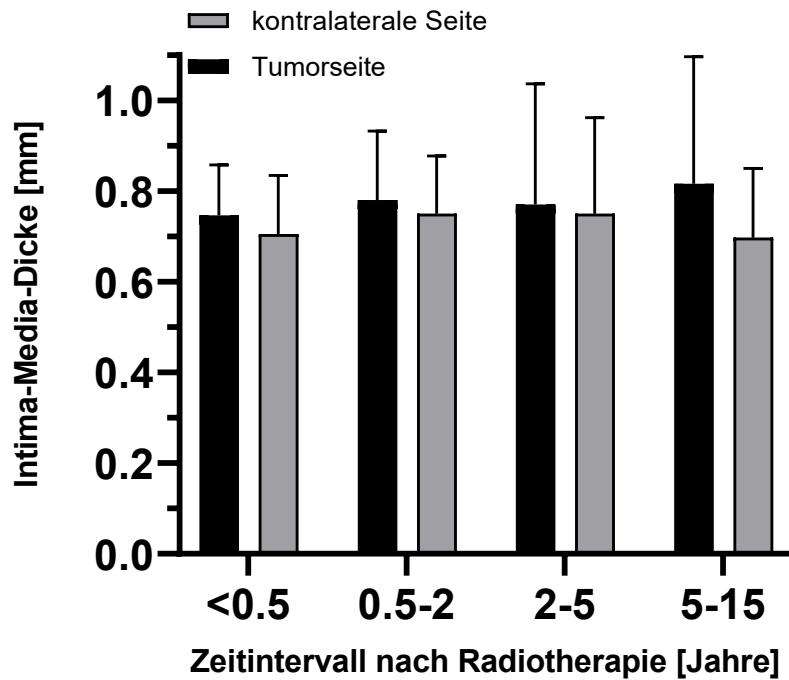


Abb. 14: Einfluss Zeitintervall nach abgeschlossener Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis. Patienten mit zusätzlichem Bestrahlungsboost auf der Tumorseite wurden entsprechend dem Zeitintervall nach abgeschlossener Radiotherapie in 4 Gruppen eingeteilt < 0,5, 0,5-2, 2-5 und > 5 Jahre (n = 11, 23, 15, 6). Die Tumorseite wurde mit der kontralateralen Seite verglichen (multiple t-Tests, Holm-Sidak correction,  $p > 0,05$ ).

Eine einfache lineare Regressionsanalyse (Abb. 15) zeigte keine Korrelation zwischen dem Intervall nach abgeschlossener Radiotherapie und der Dicke des Intima-Media-Komplexes. In der Abbildung 15 ist ebenfalls erkennbar, dass ein Anstieg der Intima-Media-Dicke bereits frühzeitig nach abgeschlossener Radiotherapie auftrat.

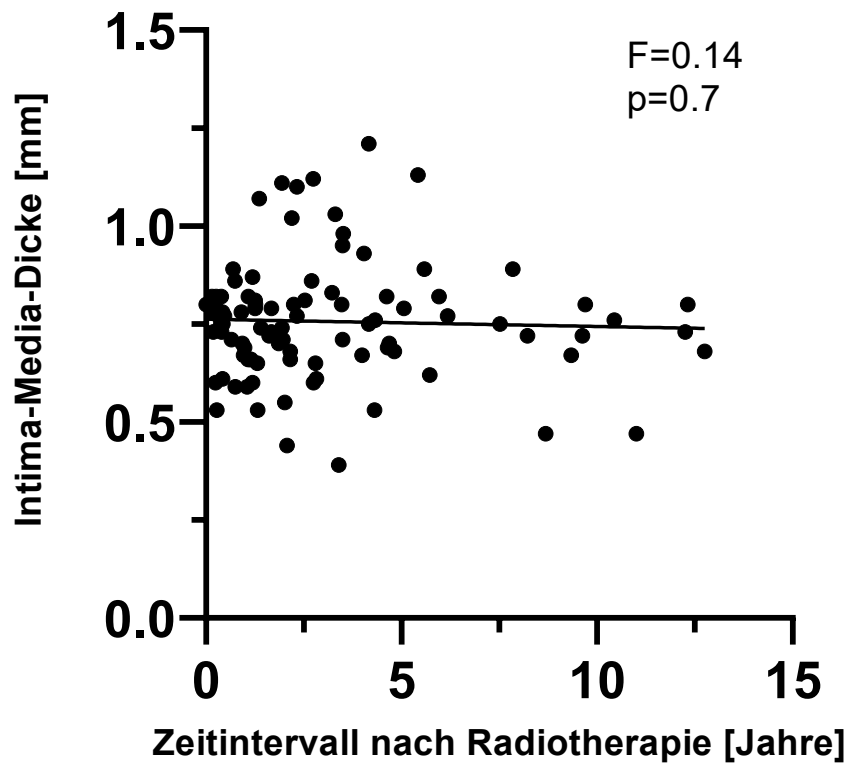


Abb. 15: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen den Zeitraum nach abgeschlossener Radiotherapie und der mittleren Intima-Media-Dicke ( $Y = -0,001850 \cdot X + 0,7622$ ,  $n = 96$ ,  $F = 0,14$ ,  $p > 0,05$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik dieser Studie

Wie für jede physikalische Messgröße ist es auch bei der sonographischen Bestimmung der Intima-Media-Dicke von großer Bedeutung, mit welcher Messgenauigkeit diese bestimmt wird. Es gibt unterschiedliche Faktoren, welche in ihrer Gesamtheit zur Messgenauigkeit der sonographischen Intima-Media-Bestimmung der Arteria carotis communis beitragen.

Zum einen ist das technische Auflösungsvermögen des verwendeten Ultraschallgerätes von enormer Bedeutung. Dies kann anhand der Formel:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

$\lambda$  - Wellenlänge,

$c$  - Schallausbreitungsgeschwindigkeit im jeweiligen Medium/Gewebe

$f$  - Sendefrequenz

beschrieben werden [78]. Daraus lässt sich schließen, dass bei Zunahme der Sendefrequenz, die Bildauflösung ebenfalls zunimmt. Im Gegenzug dafür nimmt die Eindringtiefe in das Gewebe ab. Die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke erfolgt an der Arteria carotis communis, welche nur wenige Millimeter unter der Hautoberfläche vorzufinden ist. Riley et al konnten 1992 nachweisen, dass in der Sonographie Veränderungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis von  $< 0,1$  mm wahrgenommen werden können. [34]. Es muss jedoch kritisch betrachtet werden, dass das Auflösungsvermögen des menschlichen Auges aufgrund verschiedener Faktoren begrenzt ist. Hierzu zählen u.a. die Pupillenweite und die jeweiligen Netzhauteneigenschaften des Betrachters. Setzt man intakte bzw.

entsprechend korrigierte Visusverhältnisse des Betrachters voraus, kann die Bildauflösung mit folgender Formel berechnet werden:

$$\Delta l = 1,22 \frac{\lambda}{d}$$

$\lambda$  - Wellenlänge des Lichtes

$d$  - Pupillenweite des Betrachters.

Werden für die Pupillenweite des Betrachters 3mm und für die Wellenlänge des Lichtes 0,6  $\mu\text{m}$  in die Formel eingesetzt, so erhält man das Ergebnis von 51 Bogensekunden [79], [78]. Daraus lässt sich schließen, dass unter normalen Bedingungen auf unserer Netzhaut 2 Punkte noch als getrennt wahrgenommen werden können, die unter einem Winkel von etwa einer Bogenminute einfallen. Dies bedeutet, dass es uns optisch möglich ist einen Unterschied von 0,01 mm bei einem Ultraschallgerät mit adäquater Schallauflösung zu erkennen. Aus diesem Grund kann ein technisches Auflösungsvermögen des Ultraschallgerätes von  $< 0,01$  mm vom menschlichen Auge optisch nicht adäquat ausgenutzt werden. Auch das Zoomen eines Sonographiebildes verschafft uns zwar subjektiv einen besseren Überblick, aber die Messgenauigkeit kann dadurch nicht deutlich erhöht werden. Zudem sollte bedacht werden, dass eine Vergrößerung des gezoomtes Bildes auch eine Vergrößerung des Messfehlers mit sich zieht [78].

Zum anderen ist die Messgenauigkeit abhängig vom Untersucher. Hier ist zunächst anzuführen, dass die Qualität und Reproduzierbarkeit abhängig vom Kenntnisstand und der Sonographieerfahrung des Untersuchers ist. Zudem erfolgte die Festlegung der Messmarker nach dem leading edge Prinzip im eingefrorenen Ultraschallbild subjektiv vom Untersucher. Aus diesem Grund ist es ratsam eine mehrfache Messwiederholung durchzuführen und anschließend einen Mittelwert aus diesen Messwerten zu bilden. Um einen systematischen Fehler zu vermeiden wurde die sonographische Intima-Media-Dicken-Bestimmung in dieser Arbeit immer von demselben sonographieerfahrenen Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Zudem

erfolgte eine unabhängige Nachmessung im eingefrorenen Bild ebenfalls immer durch dieselbe Ärztin (Autorin dieser Dissertation). Um festzustellen ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen beider Personen, welche die Intima-Media-Dicke unabhängig voneinander im eingefrorenen Sonographiebild gemessen haben, gibt, erfolgte der Vergleich der Mittelwerte der beiden Untersucher (Abb. 16/ Anhang). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten beider Untersucher. Somit sind die Ergebnisse vergleichbar.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse dieser Studie

### *Patientengut*

Die Studienpopulation der vorliegenden Studie umfasst insgesamt 117 Patienten mit einem histologisch gesicherten Kopf-Hals-Malignom, sowie 20 anamnestisch gesunde Patienten, die als gesunde Kontrollgruppe dienten.

Das durchschnittliche Alter in den drei Gruppen dieser Studie lag zum Zeitpunkt der sonographischen Messung der Intima-Media-Dicke bei den Studienpatienten, die eine Radiotherapie erhalten haben (n = 96) bei 62,8 Lebensjahren, in der Studienpopulation ohne Radiotherapie (n = 21) bei 60,1 Lebensjahren und in der gesunden Kontrollgruppe (n = 20) bei 61,5 Lebensjahren. Das Durchschnittsalter ist in diesen Gruppen ähnlich. Im Vergleich zur bereits veröffentlichten Literatur kommen ähnliche Ergebnisse in den Studien von Greco et al. [80] (Durchschnittsalter von 61,1 Jahre ) und Sanal [81] (Durchschnittsalter von 60,1 Jahren) vor. In den Studien von Sünücü [82] (Durchschnittsalter 57,5 Jahre) und Wilbers [70] (Durchschnittsalter von 54,3 Jahren) zeigt sich im Vergleich jeweils ein niedrigeres Durchschnittsalter. In der Literatur finden sich aber auch einige Studien in dem das Durchschnittsalter des Studienkollektives höher liegt, hier können u.a. die Studien von Faruolo [83] (Durchschnittsalter 65 Jahre) und Carmody [84] (Durchschnittsalter 67,8 Jahre) angeführt werden. Insgesamt lässt sich das Durchschnittsalter der Studienpatienten und des Kontrollkollektivs dieser Studie im mittleren Bereich einordnen.

Die Geschlechterverteilung in dieser Studie zeigt in der Gruppe der Studienpatienten mit einem Verhältnis von ca. 5:1 eine männliche Dominanz. Die Literaturangaben bestätigen ein Geschlechtermissverhältnis bei Patienten mit einem Malignom des Kopfes und Halses zu Ungunsten der männlichen Erkrankten. Ursächlich für die Dominanz der männlichen Erkrankten mit einem Kopf-Hals-Malignom sind die Risikofaktoren und die Ätiologie der Malignome des Kopfes und Halses zu nennen. So gelten der vermehrte Konsum von Tabak und Alkohol als wichtige ätiologische Faktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen [85], [86]. Das männliche Geschlecht weist eine vierfach höhere Affinität zu regelmäßigem Tabak- und Alkoholkonsum auf, dies kann ein Grund dafür sein, weshalb eine Geschlechterdominanz zu Ungunsten des männlichen Geschlechts vorliegt [87]. In den Jahren 2013/2014 konnte in Mecklenburg-Vorpommern aufgrund des vermehrten Konsums dieser Noxen eine doppelt so hohe Inzidenz im Vergleich zum Bundesdurchschnitt an Kopf-Hals-Malignomen verzeichnet werden [88].

Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigt in den Gruppen der Studienpatienten mit und ohne Radiotherapie im Therapiekonzept eine ähnliche Verteilung. In der anamnestisch gesunden Kontrollgruppe liegen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Anhand dieser Ergebnisse konnte in dieser Studie neben dem Einfluss der Radiotherapie auch der Zusammenhang kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke mit untersucht werden.

### *Intima-Media-Dicke*

Eine Radiotherapie bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Malignom bedingt eine Gefäßwandschädigung der Arteria carotis communis. Es kommt zu einem Anstieg der Intima-Media-Dicke und später zu Bildung von Stenosen, dadurch erhöht sich das Risiko ein cerebrovaskuläres Ereignis, wie beispielsweise einen Apoplex, zu erleiden deutlich [42], [66], [68], [89].

Diese Studie veranschaulicht, welchen Effekt eine Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis hat. Das Ergebnis zeigt, dass eine Radiotherapie einen dosisabhängigen Anstieg der Intima-Media-Dicke verursacht. Zudem konnte belegt werden, dass ab einer Radiotherapiedosis > 60 Gy das Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke (> 0,9 mm) erhöht ist.

### *Einfluss einer Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke*

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine hochdosierte Radiotherapie im Therapiekonzept eines Kopf-Hals-Malignoms im Vergleich zu den Studienpatienten ohne Radiotherapie und zur gesunden Kontrollgruppe zu einem signifikanten Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis führt. Shariat et al. und Witold et al. berichten ebenfalls über einen signifikanten Anstieg der Intima-Media-Dicke nach erfolgter Radiotherapie des Halses und Kopfes [59], [90]. In diesen Studien wurden jeweils die Intima-Media-Dicke von Patienten mit Radiotherapie im Therapiekonzept, mit der Intima-Media-Dicke von Patienten ohne Radiotherapie im Therapiekonzept verglichen. Das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Intima-Media-Dicke wurde jedoch in diesen Studien nicht berücksichtigt. Auch ein Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und einem Anstieg der Intima-Media-Dicke wurde nicht untersucht.

### *Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und der Intima-Media-Dicke*

Bisherige Studien berichten über einen Anstieg der Intima-Media-Dicke sowie über das Auftreten von Stenosen der Arteria carotis communis nach einer Radiotherapie. Es wurde die Intima-Media-Dicke von einseitig bestrahlten Patienten mit der Intima-Media-Dicke von der nichtbestrahlten Kontrollgruppe verglichen. Eine dosisabhängige Beziehung zur Intima-Media-Dicke, sowie die Wichtigkeit einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite wurden in der bisherigen Literatur noch nicht untersucht. Einige Studien beschreiben, dass in den ersten zehn Jahren nach abgeschlossener Radiotherapie keine Gefäßveränderung der Arteria carotis communis auftritt. Diese Studien schlossen jedoch deutlich jüngere Patienten mit einer Radiotherapie bei Lymphomen und Parotistumoren ein [63], [69], [91]. In diesen Studien erhielten rund 75% der Patienten eine Radiotherapie mit einer Dosis von 50 bis 60 Gy, diese Bestrahlungsdosis ist eher mit der Bestrahlungsdosis der kontralateralen Seite bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor vergleichbar und hier zeigte sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Die meisten Studien mit Kopf-Hals-Tumorpatienten beschreiben einen Anstieg der Intima-Media-Dicke nach abgeschlossener Radiotherapie im Vergleich zu Messungen vor Beginn der Radiotherapie, sowie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [61], [71], [72], [74], [75], [92], [93]. Gujral et al. konnten in ihrer Studie einen Anstieg der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit einseitiger Radiotherapie ( $53 \pm 13$  Gy) im Vergleich zur kontralateralen Seite ( $1,9 \pm 3,7$  Gy) nachweisen [73]. Auch Brown et al. berichten über einen Anstieg von Carotisstenosen nach einseitiger Radiotherapie. Die Patienten erhielten im Durchschnitt auf der bestrahlten Seite eine Dosis von 59 Gy (45 - 70 Gy) und auf der kontralateralen Seite eine durchschnittliche Dosis von 10 Gy (0 - 28 Gy) [94]. In der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und einem Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis belegt werden. Mit steigender Dosis der Radiotherapie, steigt auch die Dicke des Intima-Media-Komplexes signifikant an.

### *Vergleich der Intima-Media-Dicke der Tumorseite mit der kontralateralen Seite*

Der Effekt einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Seite des Primärtumors (> 60 Gy) ist in bisherigen Studien noch nicht ausreichend untersucht worden und bleibt somit weiterhin unklar. Diese Studie untersuchte als erste die Intima-Media-Dicke von Patienten nach abgeschlossener bilateralen Radiotherapie, die auf der Primärtumorseite eine zusätzliche Bestrahlungsdosis ( $\Delta > 5$  Gy) im Vergleich zur kontralateralen Seite erhalten haben. Es zeigt sich ein Anstieg der Intima-Media-Dicke von 7% auf der Seite, die eine zusätzliche Bestrahlungsdosis von durchschnittlich 15,6 Gy erhalten hat. Im Vergleich zur Tumorseite konnte die Intima-Media-Dicke auf der kontralateralen Seite nicht wesentlich breiter gemessen werden, als bei Patienten, die eine alleinige chirurgische Therapie, ohne Radiotherapie erhalten haben und im Vergleich zur Intima-Media-Dicke der gesunden Kontrollgruppe. Diese Studie belegt somit eine von der Dosis der Radiotherapie abhängige Schädigung der Arteria carotis communis und den schädigenden Effekt einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite.

### *Einfluss Behandlungsstrategie auf die Intima-Media-Dicke*

Im Vergleich zum Anstieg der Intima-Media-Dicke bei Patienten, die eine Radiotherapie im Behandlungskonzept erhalten haben, konnte bei Patienten, die eine alleinige chirurgische Therapie bzw. eine Chemotherapie erhielten, kein zusätzlicher Effekt auf die Intima-Media-Dicke gemessen werden.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie wurden in bisherigen Studien keine Hinweise gefunden, dass eine Chemotherapie und eine Neck Dissection eine zusätzliche und signifikante Schädigung der Gefäßwand der Arteria carotis communis hervorruft [61], [73], [91], [93].

### *Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke, der Behandlungsstrategie und kardiovaskulären Risikofaktoren*

Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Studie ist durch den Nachweis eines dosisabhängigen Zusammenhangs zwischen einer Radiotherapie und dem Anstieg der Intima-Media-Dicke gestützt. Der Zusammenhang wurde in einer multivariaten Analyse ermittelt und zeigt sich im Vergleich zu weiteren gesicherten Risikofaktoren (z.B. Rauchverhalten, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und arterieller Hypertonus) mit Ausnahme des Alters deutlich stärker. Aus diesem Grund sollte in Erwägung gezogen werden, eine abgeschlossene Radiotherapie des Halses und Kopfes in Scores zur Risikoermittlung für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignissen zu integrieren. Dadurch kann eine verbesserte Aussage über eine Gefäßschädigung der Arteria carotis communis erzielt werden.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen beschreiben weitere Studien, dass eine Radiotherapie ein dominanter Faktor für das Auftreten von cerebrovaskulären und kardiovaskulären Ereignissen bei bestrahlten Patienten mit Kopf-Hals-Tumor ist [64]. [94], [95]. Auch Baldassare et al. konnten in ihrer Studie eine Korrelation der Intima-Media-Dicke mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren ermitteln. Zudem konnten sie belegen, dass die Dicke des Intima-Media-Komplexes der Arteria carotis communis mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist [96].

### *Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke*

Ein nachweislicher Anstieg der Intima-Media-Dicke kann als früher Marker genutzt werden, um ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Malignom und einer Radiotherapie im Behandlungskonzept zu detektieren. Nach abgeschlossener Radiotherapie besteht ein doppeltes Risiko für das Auftreten von cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen. [39], [97]

Mit einem Anstieg der Intima-Media-Dicke von 0,1 mm ist das Risiko für das Auftreten eines Apoplexes um 13-18 % erhöht. [39], [41], [42], [68], [98].

Die European Society of cardiology definiert eine Intima-Media-Dicke von > 0,9 mm als pathologisch. Das Risiko für das Auftreten einer pathologischen Intima-Media-Dicke nach einer Radiotherapie des Halses und Kopfes ist signifikant erhöht. So haben Patienten mit einer Radiotherapie im Behandlungskonzept ein um 18% erhöhtes Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese hat lediglich ein 2,5% erhöhtes Risiko eine pathologische Intima-Media-Dicke zu entwickeln. Insgesamt müssen sieben Patienten (95% Konfidenzintervall 3,42 - 17,6) eine Radiotherapie erhalten, um bei einem Patienten eine pathologische Intima-Media-Dicke nachzuweisen.

Aus diesem Grund könnte die Kenntnis über eine radiotherapieinduzierte Gefäßschädigung von klinischer Relevanz sein. Deshalb kann die frühzeitige Bestimmung der Intima-Media-Dicke zukünftige cerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren.

### *Einfluss des Zeitintervalls nach abgeschlossener Radiotherapie auf die Intima-Media-Dicke*

Eine weitere Fragestellung die in der Literatur noch nicht eindeutig geklärt werden konnte betrifft den Beginn sowie das weitere Fortschreiten eines Anstiegs der Intima-Media-Dicke. In der vorliegenden Studie konnte ein Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bereits frühzeitig nach abgeschlossener Radiotherapie gemessen werden und diese hielt für mindestens 15 Jahre an. Der Beginn eines Anstiegs der Intima-Media-Dicke sollte vom Auftreten einer Carotisstenose, welche erst Jahre nach einer Radiotherapie auftritt, unterschieden werden [61], [64], [93], [94], [99]. Aus diesem Grund eignen sich Stenosen nicht zum Nachweis von radiotherapieinduzierten Gefäßwandschädigungen in der Frühphase nach abgeschlossener Radiotherapie. Ein Anstieg der Intima-Media-Dicke tritt deutlich früher auf, ab wann genau wird in der Literatur gegensätzlich diskutiert: Dorrestejn et al. [69] und Wilbers et al. [70] konnten in ihren Untersuchungen keinen Anstieg der Intima-Media-Dicke innerhalb 4 - 10 Jahre nach abgeschlossener Radiotherapie nachweisen. Eine Messung der Intima-Media-Dicke nach diesem zeitlichen Intervall ist nicht sinnvoll, da bereits das pathologische Stadium mit Auftreten von Stenosen erreicht wurde.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den meisten Studien überein, die berichten, dass es bereits frühzeitig nach abgeschlossener Radiotherapie in einem zeitlichen Intervall von Wochen bzw. Monaten zu einem Anstieg der Intima-Media-Dicke kommt [63], [71], [72], [73], [74]. Toprak et al. [71] und Pereira et al. [72] konnten einen Anstieg der Intima-Media-Dicke bereits innerhalb von sechs Wochen nach abgeschlossener Radiotherapie nachweisen. Dieser Anstieg der Intima-Media-Dicke könnte zeitlich mit einer subakuten Entzündungsreaktion einhergehen, dennoch blieb die Intima-Media-Dicke in diesen Studien in den ersten sechs Monaten nach abgeschlossener Radiotherapie konstant [72]. In der vorliegenden Studie zeigt sich ein leichter kontinuierlicher Anstieg der Intima-Media-Dicke für einige Jahre. Dieses Ergebnis ist mit der Pathogenese der radiotherapieinduzierten Gefäßwandschädigung erklärbar: Eine akute Entzündungsreaktion mit einher-

gehender Plättchenaggregation bewirkt einen kontinuierlichen Anstieg der Intima-Media-Dicke, langfristig kommt es zur Schaumzellbildung und im weiteren Verlauf zur Entstehung von Fibrosen. Zusammenfassend bedingen akute Prozesse einen Anstieg der Intima-Media-Dicke, welche durch chronische Entzündungsprozesse an der Gefäßwand aufrechterhalten werden. Aus diesem Grund könnte die Messung der Intima-Media-Dicke nach abgeschlossener Radiotherapie ein geeigneter Marker für die Früherkennung von radiotherapieinduzierten Schädigungen der Arteria carotis communis sein [42], [66].

### 5.3 Diskussion Fehlermöglichkeiten

Die Datenerhebung dieser Arbeit erfolgte an Hand eines Anamnesebogens, Einträge in die Patientenakten der behandelnden Ärzte in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Universitätsmedizin Rostock, sowie aus den Arztbriefen anderer Fachabteilungen, wie beispielsweise die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock. Unvollständige bzw. fehlende Angaben können nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, können aber aufgrund der Datenerhebung und Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen Quellen als sehr gering betrachtet werden.

## 5.4 Limitationen dieser Studie

Die durchgeführte Querschnittsstudie hat dennoch einige Einschränkungen. Die Patienten dieser Studie wurden nur einmal im Rahmen der Tumordispensaire der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ untersucht und erhielten die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke. Im Rahmen der Tumordispensaire stellten sich die Patienten in den ersten fünf Jahren nach abgeschlossener Therapie regelmäßig vor. Die Zeiträume sind somit unterschiedlich und nicht standardisiert. Die Verteilung der Postbestrahlungsintervalle der einzelnen Patienten fällt dennoch in die dynamische Phase für die Entstehung der Veränderungen der Intima-Media-Dicke und könnte somit gut geeignet sein, um zu überprüfen, ob die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke als früher Biomarker für radiotherapieinduzierte Gefäßschädigungen geeignet ist.

Zudem wurde die Messung der Intima-Media-Dicke nur auf den Bereich 2 cm distal der Bifurkation der Arteria carotis communis beschränkt. Die Dicke des Intima-Media-Komplexes kann genutzt werden, um eine erste Aussage zu Gefäßwandschäden zu treffen, aber anders als bei Stenosen korreliert sie nicht mit dem pathologischen Zustand des Gefäßes.

Des Weiteren sollte angemerkt werden, dass die Planung der Radiotherapie sich abhängig davon, ob beim Patienten einseitige, beidseitige oder keine Halsmetastasen im Staging nachgewiesen werden konnten unterscheidet. Während der Studienperiode kam es in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock zu mehrfachen Anpassungen in der Durchführung der Radiotherapie. Die einzelnen Konzepte sind somit nicht exakt vergleichbar, die genaue Dosis für die jeweilige Arteria carotis communis konnte jeweils aus dem Zielfeld im Planungsprogramm für die Radiotherapie ermittelt werden. Während der Studienperiode erhielten die meisten Patienten eine beidseitige Radiotherapie. Ein Vergleich der Radiotherapiedosen beider Halsseiten eines Patienten ist somit vorteilhaft.

## 5.5 Schlussfolgerung

In Anbetracht der in den letzten Jahrzehnten steigenden Bedeutung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis als Indikator für das Vorliegen atherosklerotischer Veränderungen und unter Berücksichtigung des Sachverhaltes, dass eine Verdickung der Intima und Media der Gefäße einen wichtigen prognostischen Faktor für das mögliche Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen darstellt, ist es erforderlich insbesondere Patienten nach stattgehabter Radiotherapie des Halses und Kopfes regelmäßig zu untersuchen und die Intima-Media-Dicke zu bestimmen.

Das Ergebnis dieser Studie hat eine klinische Relevanz für die Planung der Radiotherapie und die weitere Nachsorge bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor. Bisherige Studien belegen das erhöhte Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach abgeschlossener Radiotherapie des Halses und Kopfes. Ein Anstieg der Intima-Media-Dicke ist bereits deutlich vor dem Auftreten von Plaquebildung, Stenosen und cerebrovaskulären Ereignissen nachweisbar. Diese Studie zeigt auch den Zusammenhang zwischen einer hochdosierten Radiotherapie und einem frühzeitigen Anstieg der Intima-Media-Dicke. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Malignom ohne nachweisbare Metastasen die Indikation einer hochdosierten Radiotherapie kritisch geprüft werden. Aktuelle Studien belegen ein erfolgreiches Auslassen einer Radiotherapie bei pN0 auf der Tumorseite und cN0 auf der kontralateralen Halsseite. Diese Daten zeigen, dass ein Wechsel von der standardisierten beidseitigen Radiotherapie bei Patienten mit einem nichtmetastasiertem Kopf-Hals-Malignom zu einer individuell angepassten Radiotherapie, den gefäßschädigenden Effekt deutlich reduzieren kann, ohne dabei den Therapieerfolg zu gefährden [100], [101], [102].

Bei Patienten mit einem metastasierten Kopf-Hals-Tumor ist es meistens nicht möglich die Dosis der Radiotherapie in der Region des Primärtumors und der ableitenden Lymphwege mit anatomischer Nähe zur Gefäß-Nerven-Scheide und somit der Arteria carotis communis zu reduzieren. Diese Patienten sollten ausführlich über das erhöhte Risiko für das Auftreten cerebrovaskulärer Ereignisse durch

radiotherapieinduzierte Gefäßschäden aufgeklärt werden. Hochrisikopatienten können durch regelmäßige sonographische Messungen der Intima-Media-Dicke in der Tumornachsorge herausgefiltert werden.

Zusammenfassend wurde ein Anstieg der Intima-Media-Dicke und der Stenoserate bei einseitig bestrahlten Carotiden in der Literatur bereits vorher beschrieben [69], [70], [71], [73]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass eine hochdosierte Radiotherapie mit einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite mit einer erhöhten Gefäßwandschädigung der Arteria Carotis communis einhergeht. Die Intima-Media-Dicke steigt in den ersten Monaten kontinuierlich an. Aus diesem Grund sollte dies in der Planung einer Radiotherapie mit einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite aufgrund des gefäßschädigenden Effektes und mit einem erhöhten Risiko für cerebrovaskulären Ereignissen einhergehend, berücksichtigt werden. Wenn aufgrund eines metastasierten Kopf-Hals-Malignoms dennoch eine hochdosierte Radiotherapie mit zusätzlicher Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite erforderlich ist, eignet sich die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke um frühzeitig Gefäßschädigungen zu erkennen.

## 6. Zusammenfassung

*Hintergrund:* Eine radiotherapieinduzierte Vaskulopathie ist eine ernstzunehmende Form der Atherosklerose und beeinflusst die Langzeitprognose von Überlebenden mit einem Kopf-Hals-Malignom. Die Intima-Media-Dicke großer Arterien ist sonographisch bereits vor der Plaquebildung, Entstehung von Stenosen und Auftreten cerebrovaskulärer Ereignissen verändert. Die Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis könnte ein wertvoller Marker für die Erkennung von Gefäßschädigungen nach abgeschlossener Radiotherapie bei Kopf-Hals-Malignomen sein. Die kritische Bestrahlungsdosis und der Beginn eines Anstiegs der Intima-Media-Dicke ist bisher noch nicht ausreichend geklärt.

*Material und Methoden:* Die vorliegende Querschnittsstudie untersucht die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bei 96 Patienten nach Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren und 41 Patienten einer Kontrollgruppe. Erfasst wurden Dosis der Radiotherapie, Zeitintervall nach Radiotherapie und bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Zudem wurde der dosisabhängige Effekt einer Radiotherapie im Vergleich der Tumorseite und der kontralateralen Halsseite bei den Patienten untersucht.

*Ergebnisse:* Eine Radiotherapie bedingt einen dosisabhängigen Anstieg der Intima-Media-Dicke. Die Gefäßschädigung der Arteria carotis communis hat keinen Sättigungseffekt ab einer Dosis >60Gy. Der Anstieg der Intima-Media-Dicke ist bereits frühzeitig nach abgeschlossener Radiotherapie nachweisbar und das Risiko für die Entstehung einer pathologischen Intima-Media-Dicke (>0,9mm) steigt signifikant an. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke, einer durchgeführten Radiotherapie und gesicherten kardiovaskulären Risikofaktoren.

*Schlussfolgerung:* In der Planung einer Radiotherapie bei Kopf-Hals-Malignomen sollte der gefäßschädigende Effekt einer Strahlentherapie bei Patienten ohne Metastasen bedacht und überwacht werden. Wenn Halsmetastasen eine Radiotherapie mit zusätzlicher Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite erforderlich machen, eignet sich nach Radiotherapie die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke zur Früherkennung von Gefäßschäden der Arteria carotis communis.

## 7. Thesen zur Dissertation

1. Eine hochdosierte Radiotherapie von Kopf-Hals-Malignomen führt zu einem Anstieg der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und einem Anstieg der Intima-Media-Dicke. Mit der Höhe der Radiotherapie steigt die Intima-Media-Dicke signifikant an.
3. Eine zusätzliche Bestrahlungsdosis auf der Tumorseite bewirkt einen signifikanten Anstieg der Intima-Media-Dicke im Vergleich zur kontralateralen Halsseite (ohne zusätzliche Bestrahlungsdosis).
4. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und einer durchgeführten Neck Dissection.
5. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und einer durchgeführten Chemotherapie.
6. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke, der Behandlungsstrategie und dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren.
7. Nach abgeschlossener Radiotherapie besteht ein erhöhtes Risiko eine pathologische Intima-Media-Dicke ( $> 0,9$  mm) zu entwickeln.
8. Nach abgeschlossener Radiotherapie lassen sich bereits frühzeitig in der sonographischen Messung der Intima-Media-Dicke Gefäßwandschädigungen der Arteria carotis communis nachweisen.
9. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Intervall nach abgeschlossener Radiotherapie und der Intima-Media-Dicke.
10. Die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke eignet sich nach abgeschlossener Radiotherapie zur Früherkennung von Gefäßschäden der Arteria carotis communis.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380(9859):2095–2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html)
3. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile)
5. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H (1992) Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *clin investig* 70(3-4):320–327
6. Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, Cohen D, Mohit-Tabatabai M, Kosis DL, Eisenberg E (2007) Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control* 18(9):919–929. doi:10.1007/s10552-007-9026-4
7. Dhull AK, Atri R, Dhankhar R, Chauhan AK, Kaushal V (2018) Major Risk Factors in Head and Neck Cancer: A Retrospective Analysis of 12-Year Experiences. *World J Oncol* 9(3):80–84. doi:10.14740/wjon1104w
8. Scully C, Bagan J (2009) Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol* 45(4-5):301–308. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.01.004
9. Human papillomavirus and risk of oral cancer
10. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM (2014) Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 50(5):380–386. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.019

11. Yom SS (2015) HPV and oropharyngeal cancer: etiology and prognostic importance. *Semin Cutan Med Surg* 34(4):178–181. doi:10.12788/j.sder.2015.0182
12. Nola-Fuchs P, Boras VV, Plecko V, Plestina S, Milenovic A, Susic M, Brailo V (2012) The prevalence of human papillomavirus 16 and Epstein-Barr virus in patients with oral squamous cell carcinoma. *Acta Clin Croat* 51(4):609–614
13. Bork K, Burgdorf W, Hoede N (2008) Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten. Klinik, Diagnostik und Therapie ; Atlas und Handbuch ; mit 37 Tabellen, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart
14. München TT (2014) Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 5. Aufl. Manuale Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag, Germering bei München
15. Frerich B (2018) Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *MKG-Chirurg* 11(S1):5–14. doi:10.1007/s12285-018-0152-7
16. Gellrich NC, Gutwald R, Winterer J, Henne K, Digel W, Maier W, et al. (2004) Kopf-Hals-Tumoren: Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg.
17. Horch HH (Hrsg) (2007) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, 4. Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München
18. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT (2002) Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128(7):751–758. doi:10.1001/archotol.128.7.751
19. Oliver Kaschke AZ Neck-dissection - ein wichtiges Behandlungskonzept. *HNO-Nachrichten* 2012(42):28–35
20. Crile G (1987) Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *JAMA* 258(22):3286–3293
21. Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A (2007) Crile's neck dissection. *Laryngoscope* 117(11):1974–1977. doi:10.1097/MLG.0b013e31813544b7

22. Chiesa F (2006) Centenary of Crile's operation. From radical to selective neck dissection. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 26(6):307–308
23. Vahl JM, Hoffmann TK (2019) Neck-Dissection – Die operative Behandlung der zervikalen Lymphabflusswege. *HNO* 67(1):61–76. doi:10.1007/s00106-018-0601-7
24. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet* 355(9208):949–955. doi:10.1016/S0140-6736(00)90011-4
25. Mittermüller M (2011) HNO Tumoren. Standards und aktuelle Entwicklung in der radioonkologischen Therapie. *wiener klinisches magazin* (volume 14, issue 6):24–27. doi:10.1007/s00740-011-417-5
26. Kansy B, Lang S (2018) Immuntherapie – Die neue Ära in der Onkologie. *Laryngorhinootologie* 97(S 01):S3-S47. doi:10.1055/s-0043-121594
27. Teichmann-Golubovic AC Klinische Nachbeobachtung von operativ versorgten Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ohne histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie in den Jahren 2004-2012
28. Wolff, K.D., Dr. Nast A., Rosumeck S, Dr. Sammain A., Follmann, M. (2012) Langversion S3 Mundhöhlenkarzinom
29. Bornstein M, Filippi A, Buser D (2001) Early and late intraoral sequelae after radiotherapy. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111(1):61–73
30. D. Milanovic, Priv.-Doz. Dr. F. Lohr, K. Götte, B. Dobler, B. Hermann, K. Hörmann, F. Wenz (2004) Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) von Kopf-Hals-Tumoren. Höhere biologische Wirksamkeit in Risikosituationen durch „integrierten Boost“. *HNO* (8/2004)
31. Pfeiffer M-L (2017) Dosisvergleich von Bestrahlungsplänen bei HNO-Tumoren für IMRT-Techniken, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
32. Stöver I, Feyer P (2018) *Praxismanual Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
33. Wolff K-D, Follmann M, Nast A (2012) The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int* 109(48):829–835. doi:10.3238/arztebl.2012.0829

34. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD (1992) Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 23(8):1062–1068
35. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, Iannuzzi A, Irace C, Strisciuglio P, Gnasso A, Tang R, Andria G, Bond MG (1994) Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke* 25(5):943–950
36. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE (1997) Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 28(12):2442–2447
37. Ludwig M, Stumpe K O Karotisontraschall in der Früherkennung der Arteriosklerose. Veränderungen der Gefäßwanddicke. *Deutsches Ärzteblatt* 1994(91):745–746
38. Widder B, Görtler M (2004) Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
39. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, JR (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340(1):14–22. doi:10.1056/NEJM199901073400103
40. Schmidt-Trucksäss A (2012) Intima-Media-Dicke und Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* (5):259–264
41. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007 Jan 30) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis, Bd 4, United States
42. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ (2011) Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 42(9):2410–2418. doi:10.1161/STROKEAHA.111.615203

43. Piek M., Lüdemann J., Hense H.W. (1997) Regionale Basisstudie Vorpommern, Untersucherhandbuch Karotis- und Schilddrüsensonographie Version 1.02. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
44. B. Terwey, H. Gahbauer, M. Montemayor, A. Proussalis, G. Zöllner (1984) Die B-Bild-Sonographie der Karotisbifurkation. *Ultraschall* 5, Georg-Thieme Verlag:190–201
45. James EM, Earnest F, 4th., Forbes GS, Reese DF, Houser OW, Folger WN (1982) High-resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation: a prospective evaluation. *Radiology* 144(4):853–858. doi:10.1148/radiology.144.4.7111737
46. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74(6):1399–1406
47. Schulz E (2010) Bildgebung des Intima-media-Komplexes der A.carotis communis: Eine Möglichkeit zur Erfassung des Metabolischen Syndroms im Rahmen der Prävention?, Universität zu Lübeck
48. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Flessenkämper I, Storck M, Wenk H, Grundmann RT (2013) Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefässchirurgie* 18(6):544–550. doi:10.1007/s00772-013-1233-6
49. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U (Hrsg) (2001) Pathologie, Urban und Fischer Verlag, München Jena, 2. Auflage, S. 465, 2. Aufl. Urban und Fischer Verlag
50. Ross R, Glomset JA (1976) The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 295(7):369–377. doi:10.1056/NEJM197608122950707
51. Ross R, Glomset JA (1976) The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 295(8):420–425. doi:10.1056/NEJM197608192950805
52. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320(14):915–924. doi:10.1056/NEJM198904063201407
53. M. E. Haberland, U.P. Steinbrecher (1992, S. 35-61) Modified Low-Density Lipoprotein: Diversity and biological relevance in atherogenesis. In: *Monographs in human Genetics*, Karger, Basel

54. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R (1988) Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 70(3):253–261
55. Tardif J-C, Heinonen T, Orloff D, Libby P (2006) Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation* 113(25):2936–2942. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598987
56. Lorenz MW, Kegl S von, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M (2006) Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 37(1):87–92. doi:10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea
57. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR3 (1990) Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 82(4):1230–1242
58. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR (1990) Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 125(9):1181–1183
59. Shariat M, Alias NAA, Biswal BM (2008) Radiation effects on the intima-media thickness of the common carotid artery in post-radiotherapy patients with head and neck malignancy. *Postgrad Med J* 84(997):609–612. doi:10.1136/pgmj.2008.068569
60. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Crawford JV, Cuadrado DS, Andersen CA (2004) Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg* 187(5):594–598. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.01.014
61. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, Patel PR, Shortell CK, Clough R, Brizel DM (2018) The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 80:9–15. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.02.021

62. Liao W, Zheng Y, Bi S, Zhang B, Xiong Y, Li Y, Fang W, Xiao S, Yang L, Thea A, Liu J (2019) Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 133:167–175. doi:10.1016/j.radonc.2018.11.013
63. Gianicolo ME, Gianicolo EAL, Tramacere F, Andreassi MG, Portaluri M (2010) Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound* 8:8. doi:10.1186/1476-7120-8-8
64. Chen H, Li X, Zhang X, Xu W, Mao F, Bao M, Zhu M (2019) Late delayed radiation-induced cerebral Arteriopathy by high-resolution magnetic resonance imaging: a case report. *BMC Neurol* 19(1):232. doi:10.1186/s12883-019-1453-9
65. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, Rosca A, Vigo F, Romanello D, Cianchetti M, Tommasino F, Massaccesi M, Orlandi E (2019) Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 98:35–47. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.08.017
66. Fernández-Alvarez V, López F, Suárez C, Strojan P, Eisbruch A, Silver CE, Mendenhall WM, Langendijk JA, Rinaldo A, Lee AWM, Beitler JJ, Smee R, Alvarez J, Ferlito A (2018) Radiation-induced carotid artery lesions. *Strahlenther Onkol* 194(8):699–710. doi:10.1007/s00066-018-1304-4
67. Xu J, Cao Y (2014) Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol* 2(4):183–192. doi:10.1159/000363068
68. Rigo F (2017) Radiation-Induced Carotid Atherosclerosis Anti-Cancer Treatments and Cardiotoxicity. Elsevier, S 125–126
69. Dorresteyn LDA, Kappelle AC, Scholz NMJ, Munneke M, Scholma JT, Balm AJM, Bartelink H, Boogerd W (2005) Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur J Cancer* 41(7):1026–1030. doi:10.1016/j.ejca.2005.01.020
70. Wilbers J, Dorresteyn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hansen HHG, Korte CL de, Kappelle AC, van Dijk EJ (2014) Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol* 113(3):359–363. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.012

71. Toprak U, Aytas I, Ustuner E, Habiboğlu R, Aslan N, Paşaoğlu E, Karademir A (2012) Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound* 40(9):566–571. doi:10.1002/jcu.21971
72. Pereira Lima MN, Biolo A, Foppa M, da Rosa PR, Rohde LEP, Clausell N (2011) A prospective, comparative study on the early effects of local and remote radiation therapy on carotid intima-media thickness and vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with head and neck and prostate tumors. *Radiother Oncol* 101(3):449–453. doi:10.1016/j.radonc.2010.03.026
73. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM (2016) Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiother Oncol* 118(2):323–329. doi:10.1016/j.radonc.2015.11.025
74. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH (2000) A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110(11):1811–1814. doi:10.1097/00005537-200011000-00007
75. Jacoby D, Hajj J, Javaheri A, deGoma E, Lin A, Ahn P, Quon H (2015) Carotid intima-media thickness measurement promises to improve cardiovascular risk evaluation in head and neck cancer patients. *Clin Cardiol* 38(5):280–284. doi:10.1002/clc.22389
76. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ (2014) The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* 383(9921):999–1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
77. D'Agostino RB, SR, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117(6):743–753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
78. Meyer P (2008) Intima Media Dicke-Messung. Methodenanalyse, Anwendung, Patientennutzen. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
79. Haase G (1979) Physik für Mediziner. Physikalische Grundlagen, 4. Aufl. Akad. Verlagsgesell, Wiesbaden

80. Greco A, Gallo A, Virgilio A de, Marinelli C, Macri GF, Fusconi M, Pagliuca G, Vincentiis M de (2012) Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol* 37(5):376–381. doi:10.1111/coa.12007
81. Sanal B, Isik I, Korkmaz M, Kucur C, Can F, Kilit TP, Kahraman C, Kacar E, Kocak A (2016) Effect of radioactive iodine therapy on carotid intima media thickness in patients with hyperthyroidism. *Ann Nucl Med* 30(1):75–80. doi:10.1007/s12149-015-1033-z
82. Surucu E, Bekis R, Sengoz T, Demir Y, Celik AO, Orbay O, Birlik B, Ozdogan O, Igci E, Durak H (2013) The effect of radioiodine on the intima media thickness of the carotid artery. *Mol Imaging Radionucl Ther* 22(3):85–89. doi:10.4274/Mirt.24119
83. Faruolo M, Fiorentino A, Gallucci G, Lapadula L, Fusco V (2013) Intimal-medial thickness and carotid arteries lumen in irradiated patients for head and neck cancer: preliminary data of an observational study. *Clin Transl Oncol* 15(10):861–864. doi:10.1007/s12094-013-1023-3
84. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, Sidawy AN (1999) Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 30(6):1045–1051
85. Kleinsasser NH, Sassen AW, Semmler MP, Staudenmaier R, Harreus UA, Richter E (2006) Does nicotine add to the carcinogenic strain of tobacco smoke? *HNO* 54(5):369-72, 374-5. doi:10.1007/s00106-005-1327-x
86. Winn DM (1997) Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 11(3):313–321. doi:10.1177/08959374970110030201
87. Ulrich B Die Bedeutung der Panendoskopie für die Tumorausbreitungsdiagnostik bei Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich. Universität Tübingen
88. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut (Berlin, 2016) Krebs in Deutschland | 2013/2014. 11. überarbeitete Ausgabe

89. Twitchell S, Karsy M, Guan J, Couldwell WT, Taussky P (2018) Sequelae and management of radiation vasculopathy in neurosurgical patients. *J Neurosurg*:1–9. doi:10.3171/2017.12.JNS172635
90. Opielka W, Miszczyk L, Garstka T (2014) The influence of radiotherapy of head and neck cancers on carotid arteries. *Przegl Lek* 71(12):690–696
91. Wilbers J, Hoebbers FJ, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hart G, Bartelink H, van Dijk EJ, Kappelle AC, Dorresteijn LD (2014) Prospective cohort study of carotid intima-media thickness after irradiation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23(10):2701–2707. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.009
92. So NMC, Lam WWM, Chook P, Woo KS, Liu KH, Leung SF, Wong KS, Metreweli C (2002) Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 57(7):600–603. doi:10.1053/crad.2001.0746
93. Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Brizel DM (2014) Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. *Head Neck* 36(2):215–219. doi:10.1002/hed.23280
94. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman KV, Collie AC, Miller RC, Flemming KD, Hallett JW (2005) A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5):1361–1367. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.046
95. Tavassol F, Kokemüller H, Zimmerer R, Gellrich N-C, Eckardt A (2011) Effect of neoadjuvant chemoradiation and postoperative radiotherapy on expression of heat shock protein 70 (HSP70) in head and neck vessels. *Radiat Oncol* 6:81. doi:10.1186/1748-717X-6-81
96. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E (2000) Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 31(10):2426–2430. doi:10.1161/01.str.31.10.2426
97. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp, H Bart, van Dis I, Verschuren WMM, Binno

- S (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
98. Trojanowski P, Sojka M, Trojanowska A, Wolski A, Roman T, Jargiello T (2019) Management of Radiation Induced Carotid Stenosis in Head and Neck Cancer. *Transl Oncol* 12(8):1026–1031. doi:10.1016/j.tranon.2019.05.001
99. Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh S-R (2014) Effects of neck radiation therapy on extra-cranial carotid arteries atherosclerosis disease prevalence: systematic review and a meta-analysis, Bd 10
100. Contreras JA, Spencer C, DeWees T, Haughey B, Henke LE, Chin R-I, Paniello R, Rich J, Jackson R, Oppelt P, Pipkorn P, Zevallos J, Chernock R, Nussenbaum B, Daly M, Gay H, Adkins D, Thorstad W (2019) Eliminating Postoperative Radiation to the Pathologically Node-Negative Neck: Long-Term Results of a Prospective Phase II Study. *J Clin Oncol* 37(28):2548–2555. doi:10.1200/JCO.19.00186
101. Gottumukkala S, Pham N-L, Sumer B, Myers L, Truelson J, Nedzi L, Khan S, Hughes R, Sher DJ (2017) Risk of contralateral nodal failure following ipsilateral IMRT for node-positive tonsillar cancer. *Oral Oncol* 75:35–38. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.10.010
102. Wirtz MM, Temming S, Kocher M, Kunze S, Semrau R (2020) Low risk of contralateral lymph node recurrence in lateralized head and neck carcinoma after postoperative ipsilateral radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 196(5):474–484. doi:10.1007/s00066-019-01556-0

## 9. Anhang

Übersicht der Lymphknotenlevel, die Bezeichnung und anatomische Begrenzungsstrukturen

<b>Level</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Begrenzung</b>
<b>I A</b>	Submentale LK	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici und dem Zungenbein
<b>I B</b>	Submandibuläre LK	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen der M. digastricus, dem M. stylohyoideus und dem Unterkiefer
<b>II</b>	Kraniojuguläre LK	Zwischen Schädelbasis und Unterkante Zungenbein um die V. jugularis interna und den N. XI gelegene LK. Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus und M. stylohyoideus, Posteriore (laterale) Grenze: M. sternocleidomastoideus
<b>II A</b>		Vor (medial) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene
<b>II B</b>		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene
<b>III</b>	Mediojuguläre LK	Zwischen Unterkante des Zungenbeins und der Unterkante des Ringknorpels um das mittlere Drittel der V. jugularis interna lokalisierte LK. Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus Posteriore (laterale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus
<b>IV</b>	Kaudojuguläre LK	Zwischen Unterkante des Ringknorpels und Klavikula um das untere Drittel der V. jugularis interna gelegene LK. Anteriore (mediale) Grenze: laterale Kante des M. sternohyoideus Posteriore (laterale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus
<b>V</b>	LK des posterioren Dreiecks	Um die untere Hälfte des N. XI und die A. transversa coli gelegene LK einschließlich supraclavikuläre LK. Obere Grenze: Zusammentreffen von M. sternocleidomastoideus und M. trapezius Untere Grenze: Klavikula Anteriore (mediale) Grenze: posteriore Grenze des M. sternocleidomastoideus. Posteriore (laterale) Grenze: Vorderkante M. trapezius

<b>V A</b>		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie
<b>V B</b>		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie
<b>VI</b>	LK des vorderen Kompartments	Prä- und Paratracheale LK, präkrikoidaler (Delphischer) LK, perithyreoidalen LK einschließlich der LK entlang des N. recurrens. Obere Grenze: Zungenbein Untere Grenze: Sternumoberkante Laterale Grenzen: Aa. Caroties communes

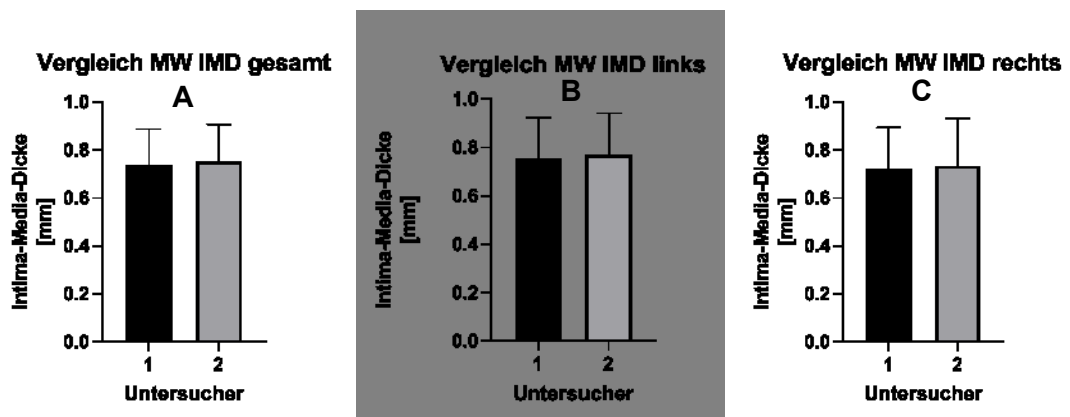


Abb. 16: Vergleich der sonographisch bestimmten Mittelwerte der Intima-Media-Dicke der beiden Untersucher **A** Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke gesamt ( $p > 0,05$ ) **B** Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke links ( $p > 0,05$ ) **C** Vergleich der mittleren Intima-Media-Dicke rechts ( $p > 0,05$ ). gepaarter t-Test

# 10. Lebenslauf

# 11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Stephanie Hellwig, geb. am 24. Februar 1989 in Kyritz, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Intima-Media-Veränderungen der Arteria carotis communis nach der Radiotherapie von Kopf-Hals-Malignomen“ selbstständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

## 12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich noch bei den Menschen bedanken, die mich auf den langen Weg begleitet und zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Mylnski danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die Ermöglichung meine Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Universitätsmedizin Rostock durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Schuldt für die Ermöglichung und die hervorragende Betreuung der vorliegenden Promotion, die Korrektur des Manuskriptes und die freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. rer. nat. Hannes Rennau für die zuverlässige Beantwortung der physikalisch-technischen Fragen zur Planung und Durchführung einer Radiotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin der Universitätsmedizin Rostock.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. med. Daniel Strüder bedanken, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Arbeit und beim Umgang mit dem Computerprogramm GraphPad Prism 8® mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich auch bei Frau Dr. rer. nat. Christina Mullins für die freundliche Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Ehemann Daniel bedanken, der mich über all die Jahre immer wieder motiviert hat und mir liebevoll zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, Marita und Olaf Hellwig, bedanken, auf deren uneingeschränkten Rückhalt ich mich in jeder Lebensphase stets verlassen kann. Ohne ihre vielseitige Unterstützung wären mein Studium und die Umsetzung meiner Promotion nicht möglich gewesen.