

Spielt die Strahlentherapie bei einer aktivierten Arthrose des Kiefergelenks eine Rolle?*

Does radiotherapy play a role in activated osteoarthritis of the temporomandibular joint?



Fragestellung

Könnte die Strahlentherapie eine Behandlungsoption bei symptomatischer entzündlicher und/oder degenerativer Arthropathie des Kiefergelenks darstellen?

Hintergrund

Neben der Strahlentherapie bösartiger Tumoren spielt auch die Strahlentherapie nicht maligner Erkrankungen im klinischen Alltag eine wichtige Rolle und wird erfolgreich angewendet [17, 24]. Auch wenn die Strahlentherapie bei malignen Erkrankungen deutlich häufiger zum Einsatz kommt, zeigen doch mehrere nationale Versorgungsstudien die Relevanz der Strahlentherapie nicht maligner Erkrankungen. Die letzte große nationale Versorgungsstudie erbrachte das Ergebnis, dass über 37.000 Patienten pro Jahr bei nicht malignen Erkrankungen bestrahlt werden. Lediglich einen kleinen Anteil davon machen gutartige Tumoren aus. Die wichtigste Rolle spielen degenerative und degenerativ-entzündliche Erkrankungen, gefolgt von funktionellen Erkrankungen und hyperproliferativen Erkrankungen. Allein die degenerativen und degenerativ-entzündlichen Erkrankungen machen in

Deutschland über 23.000 Fälle pro Jahr aus [25]. Daher stellt sich die interessante Frage, ob auch Patienten mit degenerativen oder degenerativ-entzündlichen Erkrankungen des Kiefergelenks von einer Strahlentherapie profitieren können?

Unter den degenerativen und degenerativ-entzündlichen Erkrankungen spielen die Plantarfasziitis (mit oder ohne begleitenden Fersensporn), Ansatzdendrosen, Tendinitiden, die Epicondylitis und das Subacromialsyndrom eine wichtige Rolle [17, 24, 25]. Viele dieser Erkrankungen können durch Strahlentherapie zu einem großen Prozentsatz geheilt oder zumindest deutlich gebessert werden. Zum Beispiel bei der Plantarfasziitis stellt die Strahlentherapie eine Standardtherapie dar. Die Wirkung wurde in mehreren prospektiven, randomisierten Studien nachgewiesen [18, 24].

Auch die Strahlentherapie von Arthrosen ist seit vielen Jahren etabliert. Die Anfänge der Strahlentherapie bei arthrotischen Veränderungen reichen zurück bis in die 20er-Jahre des letzten Jahrhunderts [11, 15, 16, 28]. Zur Strahlentherapie der Arthrose beziehungsweise aktivierten Arthrose des Kiefergelenks gibt es aller-

dings wenig Daten. Die meisten Daten existieren zu Kniegelenkarthrose, Hüftarthrose und Fingerpolyarthrose. In vielen heterogenen Kollektiven geht die Kiefergelenkarthrose in den „sonstigen“ Arthrosen unter. Lediglich eine ältere Arbeit weist die Kiefergelenkarthrose separat aus [2, 4, 11].

Die aktuelle S2k-Leitlinie der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) gibt für die Gonarthrose eine „Sollte“-Empfehlung und für die weiteren Arthrosen eine „Kann“-Empfehlung. Somit besteht gemäß der Leitlinienempfehlung auch die Möglichkeit einer Bestrahlung der Kiefergelenkarthrose bzw. degenerativer und/oder entzündlicher Arthropathien des Kiefergelenks [16, 17, 20]. Die Arbeitsgruppe des Autors behandelt seit mehreren Jahren erfolgreich Patienten mit Kiefergelenkarthrose mittels Strahlentherapie. Die Patienten werden dabei zu meist in eine nationale multizentrische Beobachtungsstudie eingeschlossen.

Strahlenbiologische Grundlagen

Viele präklinische Arbeiten haben gezeigt, dass die niedrig dosierte Strahlentherapie über unterschiedliche

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg; PD Dr. Matthias G. Hautmann

* Deutsche Version der englischen Erstveröffentlichung Hautmann MG: Position paper: Does radiotherapy play a role in activated osteoarthritis of the temporomandibular joint? Dtsch Zahnärztl Z Int 2021; 3: 244–247

Zitierweise: Hautmann MG: Spielt die Strahlentherapie bei einer aktivierten Arthrose des Kiefergelenks eine Rolle? Dtsch Zahnärztl Z 2021; 76: 373–341

DOI.org/10.3238/dzz.2021.0021

Mechanismen entzündungsmodulierend bzw. entzündungshemmend wirkt. So wurde z. B. eine Minderung chemotaktisch wirksamer Zytokine (z. B. CCL20) gezeigt. Somit werden weniger Entzündungszellen ange- lockt [17, 22].

Einer der wichtigsten Schritte in der Entzündungskaskade besteht in der Adhäsion von Monozyten und Granulozyten an das Endothel und der Migration dieser Immunzellen in das entzündete Gewebe. Ein Wirkansatz niedrig dosierter Strahlentherapie ist die Minderung dieses Adhäsionsprozesses. Interessanterweise ist diese Wirkung unabhängig vom bestrahlten Target (das heißt unabhängig davon, ob die Immunzellen oder Endothelzellen bestrahlt werden) [17, 21, 24].

Auch die Ausschüttung antiadhäsiv wirksamer Zytokine scheint einen Ansatzpunkt für die immunmodulierende beziehungsweise antiinflammatorische Wirkung der niedrig dosierten Strahlentherapie darzustellen [17].

Die Apoptose von Entzündungszellen (insbesondere Granulozyten und Monozyten) scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen [6].

Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt bezüglich der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Strahlentherapie ist die Minderung der Stickoxidsynthese und damit auch der Stickoxidproduktion. Stickoxide sind ein wichtiger Träger der Entzündungsreaktion und maßgeblich am Entzündungsschmerz beteiligt [17, 21].

Ähnlich wie die Stickoxidsynthese wird auch die Bildung reaktiver Sauerstoffmetaboliten, wichtiger Träger des Entzündungsgeschehens, vermindert [17].

Gemeinsam ist diesen antientzündlichen Mechanismen, dass ihr Wirkmaximum im Bereich der niedrig dosierten Strahlentherapie (Dosen zwischen 0,3 und 1,0 Gy) liegt. Bei höheren Strahlendosen scheint keine vermehrte antientzündliche Wirkung zu bestehen, eher ist von einer schwächeren Wirkung auszugehen [5, 21].

Auf molekularer Ebene bzw. im Zellexperiment sind diese Mechanismen mittlerweile relativ gut unter-

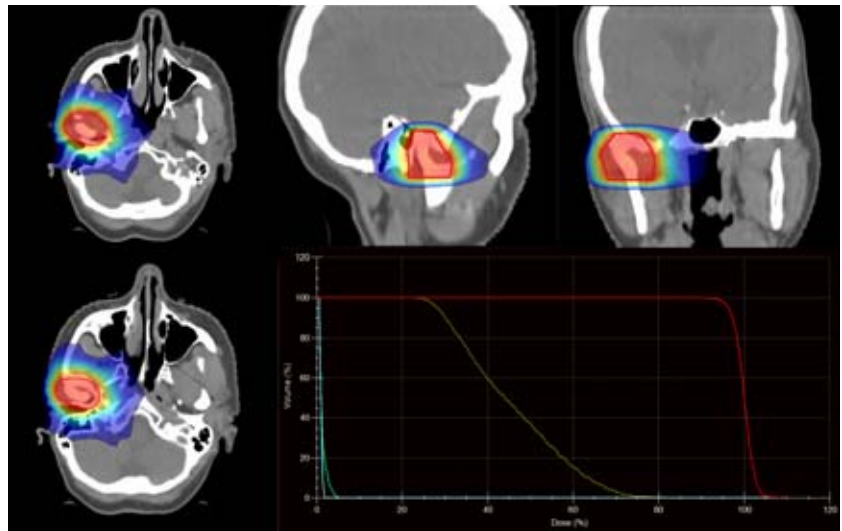


Abbildung 1 Bestrahlungsplan eines Patienten, der unilateral am Kiefergelenk bestrahlt wurde. Die Abbildungen links und oben zeigen die Dosisverteilung in 2 transversalen Schichten sowie in einer sagittalen und einer koronaren Schicht. Rot umrandet ist das Zielvolumen. Die Abbildung rechts unten zeigt ein Dosis-Volumen-Histogramm, das zur Abschätzung der Dosisverteilung im Zielvolumen und der Dosisbelastung der Risikoorgane dient.

sucht. Der Effekt konnte auch im Tiermodell nachgewiesen werden. Des Weiteren gibt es auch klinische Untersuchungen, die zeigen, dass diese Modelle auf Patienten anwendbar sind und dass die niedrig dosierte Strahlentherapie eine immunmodulatorische beziehungsweise antiinflammatorische Wirkung bei verschiedenen Krankheitsbildern hat [3, 5, 7, 8, 27].

Strahlenphysikalische Grundlagen

Der Bestrahlung unterschiedlicher degenerativer und degenerativ-entzündlicher Erkrankungen gemeinsam ist, dass dabei niedrige Strahlendosen zum Einsatz kommen, in der Regel Einzeldosen zwischen 0,5 und 1,0 Gy. Es werden zumeist Gesamtdosen von 3,0–6,0 Gy appliziert. Die Bestrahlung erfolgt in den meisten Fällen nicht täglich, sondern wird 2- bis 3-mal wöchentlich durchgeführt [20, 21].

Bei bösartigen Tumoren werden hingegen in der kurativen Situation in aller Regel Bestrahlungsdosen von um die 50 Gy in multimodalen Therapieansätzen und über 60 Gy bei der definitiven Strahlentherapie eingesetzt.

Die Bestrahlung nicht maligner Erkrankungen kann sowohl mit ei-

nem Linearbeschleuniger (mittels Photonen- oder Elektronenstrahlung) als auch zum Teil mit einem Orthovoltgerät erfolgen. Für die Bestrahlung der aktivierten Kiefergelenkarthrose sollte ein Linearbeschleuniger eingesetzt werden. Die Planung sollte zur Schonung umliegendes Gewebes und umliegender Risikoorgane als 3D-CT-Planung – idealerweise MRT-gestützt – erfolgen [2,21].

Studienlage zur Strahlentherapie bei Arthrosen

Seit den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts gibt es eine Vielzahl an Publikationen, die einen Benefit für die Strahlentherapie bei Patienten mit Arthrose zeigen konnten. Die Arbeitsgruppe des Autors konnte bis 2019 eine Gesamtzahl von 50 Publikationen mit über 12.000 ausgewerteten Patienten identifizieren [11, 15]. In den letzten Jahren gab es allerdings 2 randomisierte Studien zur Kniegelenkarthrose und zur Fingerpolyarthrose mit jeweils kleineren Patientenzahlen, die keinen signifikanten Benefit zeigen konnten [13, 14]. Das steht im Gegensatz zu den vielen weiteren Arbeiten, die auf einen Vorteil für die Patienten hinweisen – umso mehr, da es auch einige Arbeiten gibt, die das Ansprechen

anhand objektiver Kriterien nachweisen konnten [8, 19]. So ist eine Vermutung, warum diese beiden randomisierten Studien keinen signifikanten Vorteil zeigen konnten, dass in sie vermutlich viele Patienten mit sehr fortgeschrittener Arthrose eingeschlossen wurden. Es ist anzunehmen, dass bei der Arthrose mehrere verschiedene Schmerzkomponenten eine Rolle spielen. Neben dem Schmerz, der rein degenerativ bedingt ist, gibt es auch eine wichtige entzündliche Schmerzkomponente bei der aktivierten Arthrose bzw. der entzündlichen oder degenerativ-entzündlichen Arthropathie. Es ist zu vermuten, dass durch die Strahlentherapie insbesondere die entzündliche Schmerzkomponente gebessert werden kann, dass allerdings die Wirkung auf die rein degenerativ bedingte Schmerzkomponente unzureichend ist [8, 19, 21, 27].

Klinische Wirkung

In vielen Studien hat sich gezeigt, dass die analgetische beziehungsweise antiinflammatorische Wirkung mit einer gewissen Latenz eintritt [11, 18, 28], in der Regel zwischen 2 und 6 Wochen nach Strahlentherapieende. Nur ein geringer Teil der Patienten verspürt unter oder sofort nach Bestrahlung bereits eine Schmerzbesserung. Das Schmerzminimum wird in der Regel zwischen 4 und 6 Wochen nach Strahlentherapieende erreicht. Die Beurteilung des Erfolgs ist daher auch erst zeitverzögert möglich. Die erste klinische Kontrolle sollte in der Regel 10–12 Wochen nach Strahlentherapieende erfolgen. Bei unzureichender Wirkung oder fehlendem Ansprechen kann eine erneute Bestrahlungsserie erfolgen. Klinische Arbeiten konnten den Nutzen einer solchen Re-Bestrahlung bei degenerativen oder degenerativ-entzündlichen Erkrankungen zeigen, selbst bei Patienten, die kein Ansprechen auf eine erste Serie zeigten [9, 10].

Anders als bei Enthesiopathien (Sehnenansatzerkrankungen) oder Tendinitiden (Sehnenentzündungen) ist bei der Arthrose die analgetische Wirkung der Strahlentherapie häufig nicht dauerhaft, sondern nur für einige Jahre vorhanden. Am wahrscheinlichsten ist dies durch die degenera-



Abbildung 2 Linearbeschleuniger moderner Bauart, wie er zur Bestrahlung maligner und nicht maligner Erkrankungen eingesetzt werden kann.

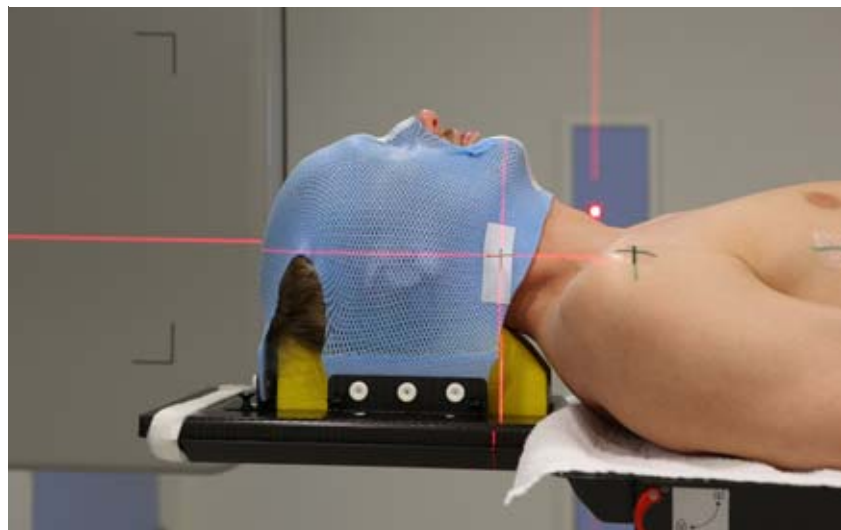


Abbildung 3 Patientenlagerung mit einer individuell angefertigten thermoplastischen Maske. Die Maske dient zur Immobilisation des Patienten. Ein Laserkoordinatensystem (das auf der Maske angezeichnet ist) hilft bei der korrekten Ausrichtung des Patienten während der Bestrahlung.

tive Schmerzkomponente der Arthrose zu erklären. Zudem stellt die Arthrose ein progredient verlaufendes Krankheitsbild mit weiter fortschreitender Degeneration dar [11, 16, 18, 20].

Da neuere Daten darauf hindeuten, dass vorwiegend oder ausschließlich die entzündliche Schmerzkomponente durch eine niedrig dosierte Strahlentherapie günstig beeinflusst werden kann, sollten vor allem Patienten mit aktivierter Arthrose – idealerweise Patienten im aktiven Schub einer Arthrose – behandelt werden [19].

Ob durch eine analgetische bzw. antiinflammatorische Strahlentherapie eine Progressionsverlangsamung erreicht werden kann, ist bislang nicht eindeutig belegt. Es gibt – überwiegend präklinische – Arbeiten, die dies vermuten lassen [3, 5, 27].

Risiken einer Strahlentherapie bei degenerativen und degenerativ-entzündlichen Erkrankungen

Da zur Behandlung – wie oben erwähnt – eine niedrig dosierte Strahlentherapie zum Einsatz kommt, ist

Abb. 2 und 3: UKR

mit sogenannten deterministischen Toxizitäten nicht zu rechnen. Darunter werden typische Nebenwirkungen wie Radiodermatitis oder Mukositis verstanden. Auch die typischen Spätnebenwirkungen einer höher dosierten Strahlentherapie wie Fibrosierung oder eine Xerostomie sind nicht zu erwarten beziehungsweise können nahezu ausgeschlossen werden, da die Toleranzdosen der Risikoorgane in aller Regel nicht bzw. bei Weitem nicht erreicht werden [17, 21, 23].

Bei jeder Strahlenanwendung am Menschen besteht prinzipiell das Risiko stochastischer Nebenwirkungen (z. B. einer Tumorinduktion). Dieses Risiko einer Tumorinduktion ist für die Strahlentherapie degenerativer und degenerativ-entzündlicher Erkrankungen gering. Mittels des Modells der effektiven Dosis kann dieses Risiko abgeschätzt werden. Es müssen allerdings in die Beurteilung noch individuelle Faktoren wie Geschlecht und Alter des Patienten miteinbezogen werden. Gegen dieses Risiko müssen die potenzielle Chance auf Besserung und die Risiken alternativer Therapieoptionen abgewogen werden [2, 21, 26].

Zum Beispiel besteht bei längerfristiger Einnahme analgetischer Medikamente ein erhebliches Risiko unerwünschter Nebenwirkungen und auch schwerer unerwünschter Nebenwirkungen. In vielen Fällen überwiegt dieses Risiko das Risiko der Strahlentherapie [1].

In einer Berechnung nach ICRP 2008 für einen mittelalten Patienten, der unilateral am Kiefergelenk mit einer Dosis von $6 \times 0,5$ Gray bestrahlt wird, ergibt sich ein geschätztes Lebenszeitrisiko von ca. 0,008 % für die Induktion eines malignen Tumors [2, 26].

Praktisches Vorgehen

Patienten mit aktivierter Arthrose des Kiefergelenks können auch von Zahnärzten strahlentherapeutisch vorgestellt werden [12]. Dabei gilt es zu beachten, dass für eine strahlentherapeutische Vorstellung eine Überweisung erforderlich ist. Es bietet sich zudem an, die wichtigsten Unterlagen und Informationen im Vorfeld zu übermitteln (sofern der Patient nach

datenschutzkonformer Aufklärung damit einverstanden ist). Insbesondere der bisherige Erkrankungsverlauf, der Behandlungsverlauf sowie vorliegende Schnittbildgebungen (z. B. CT oder MRT) mit entsprechenden radiologischen Befunden sind sehr relevant.

Fazit

Die niedrig dosierte Strahlentherapie der Arthrose des Kiefergelenks stellt eine konservative Behandlungsoption dar. Insbesondere bei aktivierter Arthrose, entzündlichen oder degenerativ-entzündlichen Arthropathien kann sie zum Einsatz kommen. Auch wenn Kiefergelenkarthrosepatienten in den bisherigen Studien unterrepräsentiert sind, kann in Analogie zu Arthrosen anderer Lokalisationen mit dem Ziel einer analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung behandelt werden. Dies deckt sich auch mit der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DEGRO.

Bei der Behandlung wird mit niedrigen Dosen bestrahlt. Mit typischen deterministischen Toxizitäten ist nicht zu rechnen, und das Risiko stochastischer Nebenwirkungen scheint gering zu sein.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Aygün D, Kaplan S, Odaci E, Onger ME, Altunkaynak ME: Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of melatonin and diclofenac sodium association. *Histol Histopathol* 2012; 27: 417–436
2. Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kranio-mandibuläre Dysfunktionen. Antworten auf Fragen aus der Praxis.* Thieme, Stuttgart 2019
3. Budras KD, Hartung K, Münzer BM: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluss von Röntgenbestrahlung auf das Stratum synoviale des entzündeten Kniegelenks. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1986; 99: 148–152
4. Cocchi U: Erfolge und Mißerfolge bei Röntgenbestrahlung nichtkrebsiger Leiden. *Strahlenther* 1943; 73: 255–305

5. Frey B, Gaipal US, Sarter K et al.: Whole body low dose irradiation improves the course of beginning polyarthritis in human TNF-transgenic mice. *Autoimmunity* 2009; 42: 346–348

6. Gaipal US, Meister S, Lödermann B et al.: Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009; 42: 340–342

7. Hautmann AH, Wolff D, Hilgendorf I et al.: Total nodal irradiation in patients with severe treatment-refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Response rates and immunomodulatory effects. *Radiother Oncol* 2015; 116: 287–293

8. Hautmann MG, Jung E-M, Beyer LP et al.: Ist die Strahlentherapie eine effektive Behandlungsoption der Bakerzyste? *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 69–76

9. Hautmann MG, Neumaier U, Kölbl O: Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 298–303

10. Hautmann MG, Rechner P, Hipp M et al.: Rebestrahlung bei Arthrose – retrospektive Analyse von 217 Gelenken. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 1060–1067

11. Hautmann MG, Rechner P, Neumaier U et al.: Radiotherapy for osteoarthritis – an analysis of 295 joints treated with a linear accelerator. *Strahlenther Onkol* 2020; 196: 715–724

12. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Spitzenverband Bund der Krankenkassen: *Bundesmantelvertrag – Zahnärzte (BMV-Z) 2021*

13. Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM et al.: Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis – a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 83–90

14. Minten MJM, Leseman-Hoogenboom MM, Kloppenburg M et al.: Lack of beneficial effects of low-dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflammation: a randomised, blinded, sham-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26: 1283–1290

15. Minten MJM, Mahler E, Broeder AA den, Leer JWH, van den Ende CH: The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2016; 36: 133–142

16. Mücke R, Seegenschmiedt MH, Heyd R et al.: Strahlentherapie bei schmerzhafter Kniegelenkarthrose (Gonarthrose): Ergebnisse einer deutschen Patterns-of-Care-Studie. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 7–17

17. Mücke R, Micke O, Seegenschmiedt MH: Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). 2018
18. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O et al.: Randomized, multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose: mature results after 12 months' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e455–62
19. Ott OJ, Micke O, Mücke R et al.: Low-dose radiotherapy: Mayday, mayday. We've been hit! *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 285–288
20. Ott OJ, Niewald M, Weitmann H-D et al.: DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 1–6
21. Reichl B, Block A, Schäfer U et al.: DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders: Part I: Physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 701–709
22. Rödel F, Hofmann D, Auer J et al.: The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 41–47
23. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R: Radiotherapie von Arthrosen. Indikation, Technik, klinische Ergebnisse. *Orthopade* 2004; 33: 56–62
24. Seegenschmiedt MH, Makoski H-B, Trott K-R et al.: Radiotherapy for non-malignant disorders. Springer, Berlin, Heidelberg 2008
25. Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N: Radiation therapy for nonmalignant diseases in Germany. Current concepts and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 718–730
26. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007; 37: 1–332
27. Trott KR, Parker R, Seed MP: Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die experimentelle Arthritis der Ratte. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 534–538
28. Zschache H: Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiol Diagn (Berl)* 1972; 13: 181–186



Foto: UKR

PD DR.
MATTHIAS G. HAUTMANN
 Klinik und Poliklinik
 für Strahlentherapie
 Universitätsklinikum Regensburg
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93042 Regensburg
 matthias.hautmann@
 klinik.uni-regensburg.de

invis is

10 Millionen* Lächeln weltweit



Treten Sie ein in eine neue Ära der Zahnmedizin.

Das speziell für Zahnärzte entwickelte **Invisalign Go System** soll es Ihnen ermöglichen, Ihren Patienten umfassendere Behandlungspläne mit minimalinvasiven Eingriffen anzubieten.

Der beispiellose Erfahrungsschatz von weltweit über **10 Millionen Invisalign Patienten*** hilft dabei, präzise und zuverlässig prognostizierbare Ergebnisse zu erzielen.

Aus diesem Grund lohnt es sich mehr als je zuvor zu überdenken, wie Ihre Patienten vom **Invisalign System** in Ihrer Praxis profitieren könnten.

➤ **Erfahren Sie mehr unter**
www.invisalign-go.de

invisalign go

align

Align Technology Switzerland GmbH, Saurestrasse 22, 6343 Rotkreuz, Schweiz

© 2021 ALIGN TECHNOLOGY, INC. ALLE RECHTE VORBEHALTEN. ALIGN, INVISALIGN, das INVISALIGN Logo und ITERO sowie weitere Bezeichnungen sind Handels- bzw. Dienstleistungsmarken von Align Technology, Inc. oder seiner Tochtergesellschaften bzw. verbundenen Unternehmen, die in den USA und/oder anderen Ländern eingetragen sein können.

* Stand vom 31.03.2021. Die Daten sind bei Align Technology archiviert.