

## **1. Einleitung**

### **1.1. Kiefernekrosen (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) :**

#### **1.1.1. Definition:**

Nach der Definition der American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) handelt es sich bei der Bisphosphonat assoziierten Kiefer-Osteonekrose um einen exponierten Kieferknochen der Mandibula und/oder der Maxilla, der trotz adäquater Betreuung seit länger als 8 Wochen frei liegt bei vorausgegangener Medikation durch Bisphosphonate, ohne dass der Patient eine Strahlentherapie im Kopf-Hals Bereich erhielt [1].

#### **1.1.2. Epidemiologie:**

Seit 2003 wird über einen Zusammenhang zwischen der Medikation von Bisphosphonaten (BP) und einer Osteonekrose des Kieferknochens spekuliert. Es erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen (osteonecrosis of the jaw = ONJ) unter BP-Medikation [2, 3, 4, 40]. Meist handelte es sich um Patienten, die intravenös verabreichte BP erhalten hatten und bei denen eine zahnärztliche oder kieferchirurgische Maßnahme der ONJ-Entwicklung vorausgegangen war.

Marx et al. berichtete 2003 über 36 Patienten, die Pamidronat (90mg/Monat) und Zoledronat (4mg/Monat) erhalten hatten und freiliegende Knochenanteile im Kiefer entwickelten. In 14% war die Maxilla, in 80,5% die Mandibula und in 5,5% der Fälle sowohl Ober-, als auch Unterkiefer betroffen.

Schwartz et al. publizierten 2004 weitere 15 Fälle von therapieresistenten Nekrosen im Kiefer nach vorheriger Gabe von Bisphosphonaten.

Ruggiero et al. berichtete 2004 in einer retrospektiven Arbeit über einen Zeitraum von 34 Monaten ab 2001 über 63 Patienten mit einer therapieresistenten Osteomyelitis des Kiefers. Alle dieser Patienten wurden über einen längeren Zeitraum auf Grund ihrer Erkrankung mit Bisphosphonaten therapiert. 44 Prozent der Patienten hatten ein multiples Myelom, 32 Prozent der Frauen ein metastasierendes Mammakarzinom

sowie 5 Prozent der erkrankten Männer ein Prostata-Karzinom. 6 Prozent waren an anderen Tumoren erkrankt. 13 Prozent der betroffenen Patienten litten an keiner onkologischen Erkrankung, sondern erhielten BPs wegen einer Osteoporose. Alle Patienten hatten ein Amino-BP erhalten (Pamidronat®, Zoledronat® bei Tumor-Patienten, Alendronat®, Risedronat® bei Osteoporose). Patienten mit primären Kopf-Hals-Malignomen, Zustand nach Kopf-Hals-Bestrahlung und dem Nachweis von Kiefermetastasen wurden nicht in die Studie aufgenommen, so dass wichtige, potentielle kausale Begleitfaktoren einer Kiefernekrose ausgeschlossen waren [5].

Seither häufen sich die Fallmitteilungen, so dass der Eindruck einer progredienten Erkrankungshäufigkeit entsteht [6, 7, 8, 9].

Die Mehrzahl der Nekrosen wurde bei Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen diagnostiziert, welche bis zu 10-fach höhere Dosen an Bisphosphonaten erhielten. Zum Beispiel beim multiplen Myelom, tumorassoziierte Hyperkalzämie, Mamma-, Prostata- und Lungenkarzinom. Geringere Dosen werden verabreicht bei Osteoporose und Morbus Paget. Hier wurden auch seltener Osteonekrosen festgestellt.

Die Wahrscheinlichkeit an einer Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrose unter oraler Therapie einer Osteoporose zu erkranken liegt laut der Konsensus Konferenz (ASBMR) von 2007 zwischen 1: 10,000 und 1: 100,000.

Wohin gegen die Häufigkeit der hochpotenten intravenösen BP Therapie zur Behandlung von onkologischen Grunderkrankungen zwischen 1 : 10 bei 100 Patienten liegt, abhängig von der Dauer der Therapie [1].

Die Task Force der ASBMR gibt zu bedenken, dass die Entstehung einer Nekrose der Kiefer bei Patienten ohne Kontakt zu Bisphosphonaten nicht weiter untersucht worden ist, da dieses Krankheitsbild noch in keinem anderen Zusammenhang diagnostiziert wurde [1].

Das Deutsche Zentralregister Kiefernekrosen der Charité - Campus Benjamin Franklin in Berlin wurde vor etwa vier Jahren eingerichtet. Hier sollen alle Verdachtsfälle einer Kiefernekrose gemeldet werden.

Die Erstellung und Pflege des Deutschen Kiefernekrose-Registers wird durch die Förderung einer gemeinnützigen Stiftung (Elsbeth Bonhoff Stiftung) und die Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Charité ermöglicht.

### **1.1.3. Multifaktorielle Entstehung von Osteonekrosen im Kieferbereich: eine Hypothesengenerierung:**

1. Der Kieferknochen hat auf Grund seiner physiologischen hohen Verformungen einen hohen Knochenstoffwechsel [10].
2. Der Kieferknochen liegt oberflächennah in einer hoch pathogenen Umgebung [10].
3. Bisphosphonate haben in höheren Konzentrationen eine antiangiogenetische Wirkung und reduzieren den Knochenmetabolismus nachhaltig [11, 12, 13, 14, 15].
4. Jede bakterielle oder mykotische Infektion führt zunächst an der Oberfläche, später auch in tieferen Schichten des Knochens zu Nekrosen (gelegentlich mit Sequesterbildung) [10].
5. Der Kieferknochen ist wie auch die Schädelkalotte durch direkte Ossifikation und nicht durch enchondrale Ossifikation entstanden.
6. Der Kiefer ist die einzige Stelle im Körper, in der mit hoher Inzidenz Keimkolonisierungen auch ohne Epitheldeckendefekte durch dentogene Infektionen stattfinden können (dento-gingivaler-alveolärer Faserapparat).
7. Der Kiefer ist die klassische Stelle des Körpers, an dem auf Grund der normalerweise guten Abwehrlage der Mundhöhle üblicherweise Weichteil-Knochen Wunden z.B. nach Extraktionen der sekundären Wundheilung überlassen werden [15]. Viele der Patienten die i.v. Bisphosphonate erhalten haben, haben auf Grund ihrer Grunderkrankung / Tumorerkrankung ein geschwächtes Immunsystem [10].

Wir gehen davon aus, daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem Knochenwunden oder lokale abakterielle Entzündung des Kieferknochens, Übersuppression des Knochenmetabolismus, Suppression der Makrophagenbildung (Wundheilungsverzögerung auch der Weichteile), Immunmodulation (durch Tumorerkrankung, Chemotherapie, Glukokortikosteroide), ein hochpathogenes Umgebungsmilieu, Risikofaktoren im Rahmen entzündlicher oder metabolischer Erkrankungen (RA, Diabetes mell.) eine gemeinsame Rolle spielen.

Die Pathogenese der Kiefernekrose ist bislang noch nicht geklärt, jedoch gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

#### **1.1.4. Klinisches Erscheinungsbild:**

Das klinische Erscheinungsbild ähnelt einer eitrigen oder chronischen Osteo-Radionekrose [15]. Bei der Inspektion finden sich Abszesse mit Fistelbildung, rezidivierende schlecht heilende Zahnfleischgeschwüre und gelblich-weißlich freiliegender avitaler Knochen. Histologisch werden sowohl vaskuläre als auch avaskuläre Nekrosen beschrieben. Leere Osteozytenhöhlen wurden im nekrotischen Knochen gefunden, sowie das Vorkommen von Aktinomyzeten und Pilzbefall.

Die Patienten klagen über Symptome wie Zahnschmerzen, Halitose, Abszesse mit Fistelbildung, Schwellung und Rötung des Zahnfleisches, rezidivierende und schlecht heilende Zahnfleischgeschwüre, Taubheits- und Schweregefühl im Kiefer, Gefühl der Größenzunahme des Kiefers, schmerzhafter frei liegender Kieferknochen, Schwierigkeiten beim Essen und Sprechen, Kiefersperre, Parästhesien der Unterlippe und Zahnlockerungen. Entzündungen des Zahnfleisches sind in nahezu allen Fällen beobachtet worden, von denen ein Drittel asymptomatisch waren [10].

#### **1.1.5. Therapiemöglichkeiten:**

Die Behandlung der Osteonekrose gestaltet sich als äußerst schwierig, weshalb das Behandlungskonzept in drei Schritte gegliedert werden sollte.

Die Prophylaxe vor einer anstehenden Therapie mit BP, die Prävention während einer Therapie mit BP und die Behandlung der manifestierten BP-assoziierten Nekrose.

Es ist wichtg, das Risiko eines Patienten an einer Nekrose zu erkranken, abzuschätzen. Dieses ergibt sich aus dem verabreichten Bisphosphonat, der Applikationsart und Dauer, der Dosierung, der Grunderkrankung und der Einnahme weiterer Medikamente.

Die Prophylaxe sollte insbesondere bei Tumordosierungen und bei einer anstehenden Medikation mit Bisphosphonaten im Vordergrund stehen. Hierzu zählen die Evaluation des individuellen Risikoprofils, Aufklärung und Beratung des Patienten, die Erhebung eines röntgenologischen OPTG-Status, Hygienisierung der Mundhöhle einschließlich Hygieneinstruktionen des Patienten, Karies und Parodontalbehandlung der Zähne bzw. des Zahnhalteapparates, Extraktionen nicht erhaltungswürdiger Zähne, Glätten von Knochenkanten, Sanierung von Infektionen, Überprüfung des

Zahnersatzes inklusive des Prothesensitzes und Aufnahme ins Recall.

Die Prävention bezieht sich auf Tumor-Patienten, die bereits eine laufende Bisphosphonat Therapie erhalten, jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Nekrose entwickelt haben. Diesen ist zu raten, sich alle 6 Monate bei ihrem behandelnden Zahnarzt vorzustellen. Bei Beschwerden, insbesondere bei Druckstellen durch tegumental getragenen Zahnersatz sowie bei progredienter Zahnlockerung, sollte frühzeitig der Hauszahnarzt aufgesucht werden.

Um eine perfekte Mundhygiene zu gewährleisten, ist eine professionelle Zahnreinigung alle 6 Monate obligat. Die selbstständige perfekte Mundhygiene sollte gemeinsam mit dem Patienten trainiert werden. Die individuelle Geschicklichkeit der oft älteren Patienten ist zu berücksichtigen. Es kann ratsam sein, weniger manuell geschickten Patienten beispielsweise die Benutzung einer elektrischen Zahnbürste zu empfehlen [16].

Bei zahnärztlichen Interventionen mit Beteiligung des Kieferknochens sollte 3 Tage vor und 3 Wochen nach dem Eingriff antibiotisch abgedeckt werden.

Die Therapiemöglichkeiten bei einer bereits manifesten BP-assoziierten Nekrose gestalten sich schwierig. Die Therapieempfehlungen reichen von weitgehend konservativem Verhalten zu chirurgischen Maßnahmen, deren Indikation allerdings spät gestellt werden sollten [1]. Bei diesen sollten, unter antibiotischer Abschirmung, durch ein möglichst schonendes Verfahren die nekrotischen Anteile aus dem Knochen entfernt werden. Obligat ist eine histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes um ein Metastase oder ein Rezidiv auszuschließen. Es ist eine sichere, plastische, speicheldichte Deckung unter zwangloser Mobilisierung des Weichgewebes anzustreben, eventuell auch eine Lappenplastik [16].

## **1.2. Bisphosphonate**

### **1.2.1. Entwicklung:**

1865 wurden Bisphosphonate zum ersten Mal hergestellt und in der Industrie genutzt. Sie leiten sich vom Pyrophosphat ab. Dieses sind die Salze der Diphosphorsäure ( $H_4P_2O_7$ ), die einigen Waschmitteln beigesetzt wurden, um eine Verkalkung der Waschmaschinen zu verhindern. Seit 30 Jahren finden sie Einsatz bei verschiedenen

Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten. Auf der Suche nach immer besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit werden ständig neue Derivate entwickelt.

Als erster Vertreter wurde die Etidronsäure hergestellt, die beim Morbus Paget mit Erfolg eingesetzt werden konnte. Erst die Weiterentwicklung biologisch wirksamerer v.a. intravenös applizierbarer Bisphosphonate erlaubte eine breitere Anwendung dieser Substanzgruppe in der Hämatologie und der Onkologie, besonders bei malignen Erkrankungen mit hohem Risiko für ossäre Metastasierung oder direkter Skelettbeteiligung (z. B. Multiples Myelom) [17].

### **1.2.2 Chemie und Molekulare Struktur:**

Bei den Bisphosphonaten handelt es sich um Analoga des Pyrophosphats.

Der bei den Pyrophosphaten vorkommende Sauerstoff ist bei den Bisphosphonaten durch Kohlenstoff ersetzt. Es entsteht aus einer P-O-P Bindung eine P-C-P Bindung (Abb. 1).

Hierdurch wird das Molekül gegenüber der Spaltung durch Enzyme äußerst stabil und gegenüber der sauren Hydrolyse resistent. Die verschiedenen synthetisierten Bisphosphonate unterscheiden sich durch die zwei Seitenketten am Kohlenstoffatom [17].

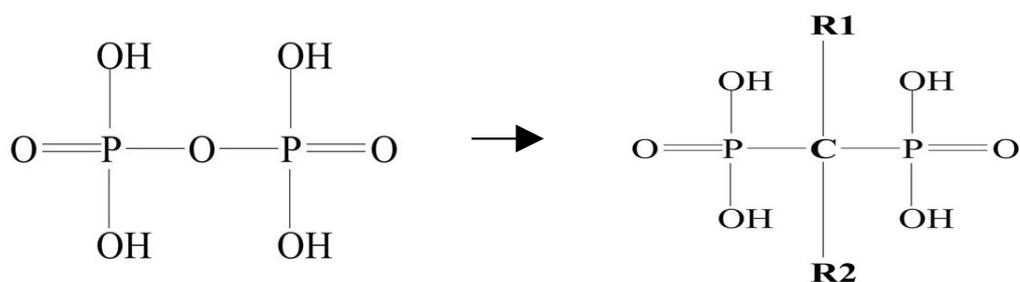


Abb. 1: Pyrophosphat

Bisphosphonat

### **1.2.3 Wirkung und Wirkmechanismus:**

Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit im Knochen und lagern sich durch eine kovalente Bindung an das Hydroxylapatit an.

Bisphosphonate werden zum Teil von Osteoklasten aufgenommen und zeigen in Abhängigkeit ihrer chemischen Struktur verschiedene Wirkmechanismen.

Bisphosphonate hemmen die Glykolyse, die Prostaglandinsynthese und die Milchsäureproduktion. Gesteigert wird die Fettsäureoxidation und der Trikarbonsäurezyklus [17, 20]. Alkylbisphosphonate wirken nur an reifen Osteoklasten. Dies unterscheidet sie zusätzlich zu ihrer chemischen Struktur von den Aminobisphosphonaten, die in niedriger Konzentration die Proliferation, die Differenzierung, die Migration und die Verschmelzung von Osteoklastenvorstufen verhindern. (Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System).

Aminobisphosphonate wirken hauptsächlich durch Hemmung der Enzyme des Mevalonatstoffwechsels, welcher Teil der Steroidsynthese ist. Hierbei sind folgende Enzyme zu nennen: die Farnesyldiphosphat Synthase (FPP) und die Geranylgeranyldiphosphat Synthase (GGPP). Bei funktionsfähigen Osteoklasten werden FPP und GGPP intrazellulär an Guanosintriphosphat (GTP)-gekoppelte Proteine gebunden. Dieser als Prenylierung bezeichnete Vorgang ist für die Funktion GTP-gekoppelter Proteine obligat. GTP-gekoppelte Eiweiße bilden die Grundlage transmembranären Informationsaustausches, die Überwachung der Zellmorphologie, die Organisation des Zytoskelettes und die Aktivierung des Apoptoseprogramms der Zelle. Somit können über die Hemmung der Prenylierung zahlreiche physiologische Prozesse gesteuert bzw. unterbunden werden, was zum Zelltod des Osteoklasten führen kann.

Die induzierte Apoptose ist nicht der einzige Wirkmechanismus der Bisphosphonate. Zusätzlich wird ihnen eine hemmende Wirkung bei der Adhäsion von Tumorzellen an der Knochenoberfläche zugesprochen sowie eine Hemmung bei der Freisetzung von Neuromodulatoren und Neuropeptiden an Nervenfasern afferenter Nervenendigungen.

Laborchemisch führt die Wirkung der Bisphosphonate zur verminderten Ausscheidung von Abbauprodukten des Kollagens im Urin, bei Vorliegen einer Hyperkalzämie zu einer Senkung der Ca-Konzentration im Blut [17, 20, 21, 22].

#### **1.2.4. Die Wirkungsstärken von Bisphosphonaten auf die Hemmung der Knochenresorption:**

<u>Substanz</u>	<u>Handelsname</u>	<u>Relative Potenz</u>
Etidronat	Didronel-Kit	1
Clodronat	Ostac, Bonefos	10
Tiludronat	Skelid	10
Pamidronat	Aredia	100
Alendronat	Fosamax (Fosavance)	1000
Risedronat	Actonel	5000
Ibandronat	Bondronat, Bonviva	10000
Zoledronat	Zometa, Aclasta	20000

[19]

#### **1.2.5. Pharmakokinetische Eigenschaften:**

Die P-C-P-Bindung ist wie, bereits erwähnt, völlig stabil gegenüber der enzymatischen Spaltung durch die saure Hydrolyse. Die aktuell verwendeten Bisphosphonate werden demnach unverändert vom Organismus aufgenommen, abgelagert und wieder ausgeschieden. Sie werden oral oder intravenös verabreicht. Die Aminobisphosphonate werden bei oraler Gabe zu weniger als 1% und die aminogruppenfreien Bisphosphonate zu <1-10% intestinal resorbiert. Vermindert wird die Aufnahme durch gleichzeitige kalziumreiche Nahrungsaufnahme.

20-80% der resorbierten Menge wird auf der Knochenoberfläche gebunden. Der nicht resorbierte Anteil wird unverändert durch die Faeces ausgeschieden. Der nicht am Knochen gebundene Anteil im Serum wird nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden. Die intravenös verabreichten Bisphosphonate werden zu weniger als 70% im Knochen und zu weniger als 1% in der Leber resorbiert. Die nicht vom Knochen aufgenommenen Anteile des Bisphosphonates werden zu 99% über die Nieren wieder ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Knochen beträgt viele Jahre, wohingegen die Halbwertszeit im Blut bei wenigen Stunden liegt. Die lange Bindung an den Knochen erklärt die lange Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe [17, 20, 21, 22].

### 1.2.6. Bisphosphonate und ihre Indikation:

<b>Wirkstoff / Handelsname</b>	<b>Dosis</b>	<b>Intervall</b>	<b>Indikation</b>
<b><i>Tumorindikation</i></b>			
Pamidronat Aredia Generika	15-90mg i.v.	alle 3-4 Wochen	tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei Mamma Ca, Plasmozytom Stadium III, Morbus Paget
Clodronat Bonfos Clodron Ostac	600-900mg i.v. 400-800mg oral 60-300mg i.v. Infusion	alle 3-4 Wochen jeden Tag	tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei Mamma Ca, Prostata Ca, Schilddrüsen Ca, Plasmozytom
Ibandronat Bonviva  Bondronat	50mg oral 150mg oral 3mg iv 2-6mg i.v.	jeden Tag alle 4 Wochen alle 3 Monate alle 3-4 Wochen	tumorinduzierte Hyperkalzämie, Prävention von Knochenmetastasen bei Mamma Ca
Zoledronat Zometa	4mg i.v. 4mg i.v.	alle 3-4 Wochen	tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom
<b><i>Osteoporose</i></b>			
<b><i>M. Paget</i></b>			
Etidronat Didronel Diphos Generika	200-400mg	oral	Postmenopausale Osteoporose, kortisoninduzierte Osteoporose, Osteoporose bei Männern
Alendronat Fosamax Fosavance	10 mg / 70mg  + Vit. D	oral	Postmenopausale Osteoporose, kortisoninduzierte Osteoporose, Osteoporose bei Männern, M. Paget

Risedronat Actonel	35mg  5mg 30mg	oral wöchentlich  täglich täglich für 8 Wochen	Postmenopausale Osteoporose, Osteoporose des Mannes, kortisoninduzierte Osteoporose Morbus Paget
Ibandronat Bonviva	150mg oral 3mg iv	monatlich alle 3 Monate	Postmenopausale Osteoporose
Zoledronat Aclasta	5 mg	1 x /Jahr	Postmenopausale Osteoporose, kortisoninduzierte Osteoporose, Osteoporose bei Männern, Morbus Paget
Tiludronat Skelid	200mg 2x täglich	oral jeden Tag für 12 Wochen, nach 6 Monaten Pause bei Bedarf Wiederholung	Morbus Paget

[18]

### **1.2.7. Toxizität und Kontraindikationen:**

Bisphosphonate sind in der Regel sehr gut verträglich. Nebenwirkungen sind selten und meist nicht schwerwiegend.

Bei Gabe per os kommt es bei 2-10% der Patienten zu Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Ösophagitis, ösophageale Erosionen und selten zu Ösophagusulzeration und -perforation.

3% der Patienten weisen eine klinisch nicht relevante Hypokalzämie und Hypomagnesiämie auf.

Bei intravenöser Gabe kommt es in 4 – 40% der Fälle (je nach BP) bei der ersten Infusion zu grippeähnlichen Symptomen wie Temperaturanstieg und Gliederschmerzen, die aber innerhalb der folgenden 72 Stunden wieder abklingen (Akute-Phase-Reaktion). Bei Patienten mit Hämodialyse sollte die Dosis um 25% reduziert werden. Als absolute Kontraindikation gelten Schwangerschaft und Stillzeit. Vorsicht ist geboten bei einer Kreatininclearance von weniger als 30ml/min [16, 19].

### **1.2.8. Indikation in der Onkologie :**

Tumorzellen aktivieren in der Regel die Osteoklastenentstehung, Reifung und -Aktivität.

Osteoklasten stimulierende Faktoren werden entweder direkt von Tumorzellen im umgebenden Gewebe freigesetzt oder sie erreichen diese über den Blutweg.

Zu solchen Substanzen gehören zum Beispiel Zytokine wie das Parathormon-ähnliche Protein (PTHrP), der Transforming- Growth-Faktor-Alpha (TGF-alpha), der Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha und -Beta (TNF-alpha, TNF-beta), die Zytokine (Interleukin 1 und 6) und die Prostaglandine [19].

Aus der generalisierten und lokalen Skelettdestruktion v.a. bei Mammakarzinom, Prostatakarzinom und multiplem Myelom ergeben sich folgende Indikationen für Bisphosphonate:

- tumorinduzierte Hyperkalziämie
  - tumorinduzierter Knochenschmerz
  - Therapie bei Osteolysen und erhöhtes Frakturrisiko infolge von Tumorosteolyse
  - Beeinflussung ossärer Metastasen
  - Hemmung des Tumorwachstums im Knochen
- [15, 16, 19]

### **1.3. Das OPTG in der Zahnmedizin:**

Die Panoramaschichtaufnahme (PSA) ist eines der Standardverfahren der dentalen Röntgendiagnostik in der zahnärztlichen Praxis. Sie wird synonym unter dem Namen Orthopantomogramm (OPT, OPG und OPTG) geführt. Dieses Verfahren erlaubt eine diagnostisch aussagekräftige Röntgen-Aufnahme vom gesamten Ober- und Unterkiefer. Es werden alle Zähne nebst angrenzender Kieferbereiche, beide Kiefergelenke, die rechte und die linke Kieferhöhle und der seitliche Halsbereich abgebildet.

Bei der PSA wird der Patient so in dem Gerät plaziert, dass er sich mit dem Kopf zwischen Röntgenröhre und Filmkassette bzw. Strahlensensor befindet. Während des Röntgenvorgangs drehen sich Röntgenröhre und Bildträger in definierten Umlaufbahnen um den Patienten. Die Filmkassette wird während des Röntgenvorgangs an einer vertikalen Schlitzblende vorbeigeführt. Es entsteht ein Strahlenrelief der durchstrahlten Regionen auf dem Bildträger.

Mit Hilfe neuerer Geräte ist es möglich auch nur Teilübersichtsaufnahmen herzustellen, beispielsweise nur die rechte oder linke Seite des Patienten.

Ein Nachteil des Verfahrens kann in der Strahlenexposition der Patienten gesehen werden.

Aufgrund der hohen Strahlenabsorption des Kalziums im Knochen ist es mit speziellen röntgendiagnostischen Verfahren möglich, auch kleine morphologische Veränderungen der Knochenstruktur zu erkennen. Dem Nachweis von pathologischen Prozessen sind jedoch deutliche Grenzen gesetzt. Erst bei einer Verminderung des Mineralsalzgehalt des Knochens von 30-50% wird dieser Prozess radiologisch sichtbar [23]. Wichtig ist also die Berücksichtigung zwischen radiologischen Befund und dem klinischen Auftreten der Erkrankung. Hier kann es zu Zeitunterschieden von mehreren Wochen kommen.

Der Beginn der Nekrose wird also erst nach deutlicher Manifestation der Erkrankung radiologisch sichtbar.

#### **1.4. Die Szintigraphie:**

Die Beurteilung des Knochenstoffwechsels ist mit Hilfe von nuklearmedizinischen Untersuchungen möglich. Im Vergleich zur herkömmlichen Röntgenaufnahme lassen sich hier auch Stoffwechselprozesse nachweisen, die noch keine morphologischen Änderungen provoziert haben. Es handelt sich um ein funktionsdiagnostisches Verfahren.

##### **1.4.1. Das Prinzip der Knochenszintigraphie:**

Bei der Knochenszintigraphie werden radioaktive Substanzen verwendet, die eine spezifische Affinität zum Knochengewebe aufweisen. Diese knochensuchenden oder osteotropen Substanzen treten dann mit Ionen der Kristalloberfläche in einen regen Austausch und werden über den Knochenstoffwechsel in den Knochen eingebaut. Die Anreicherung der Tc-Phosphat-Verbindung erfolgt in Abhängigkeit von der Intensität der Knochenstoffwechselvorgänge, die bei der Mehrzahl von pathologischen Knochenprozessen erhöht ist. Eine toxische Wirkung auf den Calcium- und Phosphatspiegel sowie Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel wurden nie

festgestellt [23].

Die Herstellung solcher Radionuklide erfolgt entweder in einem Kernreaktor oder in einem Teilchenbeschleuniger. Ein Spezialfall stellen die Radionuklidgeneratoren dar.

Dabei wird aus einem längerlebigen Radionuklid ein kurzlebige Folgeprodukt (Tochtersubstanz) für die Markierung eines Radiopharmakons verwendet. Der am häufigsten verwendete Radionuklidgenerator ist der Technetium(Tc)-Molybdän(Mo)-Generator, der der Herstellung des für die Szintigraphie am häufigsten verwendeten Radionuklids Technetium-99m dient. Damit wird das mit einer physikalischen Halbwertszeit von  $T_{1/2}=6$  h relativ kurzlebige Isotop leicht verfügbar [26].

Der Name Szintigraphie stammt von den bei der Szintigraphie verwendeten Strahlungsdetektoren, den Szintillationskristallen ab. Diese Substanzen reagieren auf die Absorption eines Gammaquants mit einem kleinen Lichtblitz, der durch Bildgebung sichtbar gemacht werden kann [26].

Die Gammakamera ist das Standardgerät der konventionellen Nuklearmedizin. Sie besteht aus einem oder mehreren grossflächigen Szintillationskristallen über die die Quantenstrahlung registriert werden kann. Für die Detailerkennbarkeit von Strukturen im Szintigramm spielt das Ortsauflösungsvermögen der Gammakamera eine entscheidende Rolle. Dieses beträgt ca. 1,8-10mm [26].

#### **1.4.2. Die drei Phasen der Knochenszintigraphie:**

Die 3-Phasen-Knochenszintigraphie ist ein Screening Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf primäre Knochentumoren und entzündliche Prozesse. Sie wird auch bei symptomatischer oder asymptomatischer Osteonekrose des Kiefers angewendet [27]. Falsch positive Befunde können durch degenerative, traumatische und entzündliche Knochenveränderungen verursacht werden [26].

Bei der Untersuchung werden dem Patienten radioaktiv markierte Tc-Phosphat-Komplexe intravenös in den Blutkreislauf injiziert. Es erfolgt eine langsame Extraktion des Radiopharmazeutikums in den Knochen. Dieses lässt sich anschließend mit der Gammakamera durch dessen Strahlung nachweisen. Im Falle der klinischen Untersuchung handelte es sich um routinemässig verwendetes Technetium-Isotop<sup>99m</sup>Tc.

Wie bereits erwähnt, eignet sich dieses Verfahren besonders gut zur Lokalisationsdiagnostik. Es können sich Entzündungsherde im Skelett nachweisen lassen, da sich der radioactive Tracer vor allem in Geweben mit erhöhtem

Stoffwechsel anreichert. Gründe hierfür sind die erhöhte Perfusion und die gesteigerte Gefäßpermeabilität.

Ein weiterer Vorteil der Szintigraphie liegt in der geringen Strahlenexposition und der hohen Sensivität. Spricht der klinische oder radiologische Befund für einen lokalen Skelettbefall z.B. bei einem primären Knochentumor oder Entzündungen, sollte die Skelettszintigraphie in 3-Phasen-Technik angewendet werden.

Sie besteht aus einer Perfusions-, einer Bloodpool- und einer Mineralisationsphase.

In der Perfusionsphase erhält der Patient die Injektion des Radiopharmakons direkt an der Gammakamera, mit der die Erstpassage der Substanz durch das arterielle Gefäßsystem des Untersuchungsgebietes registriert wird. Gleichzeitig werden die erhobenen Daten gespeichert um spätere Aussagen über Qualität und Quantität des Knochenprozesses machen zu können. Unterscheidungen von stark vaskularisierten Weichteil- und primären Knochenprozessen werden möglich.

Die zweite Phase, die Bloodpoolphase, demonstriert sowohl die arterielle als auch die venöse Durchblutung. Dies ermöglicht Aussagen zur Unterscheidung von entzündlichen und degenerativen Skelettveränderungen.

Die dritte Phase, die Mineralisationsphase, wird 2-4 Stunden nach der Injektion aufgezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt stellt sich ein Optimum zwischen Anreicherung in dem ossären Prozess und niedriger Hintergrundaktivität dar. Ossäre Prozesse mit gesteigertem Knochenstoffwechsel stellen sich im Vergleich zu ihrer Umgebung mehrspeichernd dar. Es wurden Ganzkörperaufnahmen von ventral und von dorsal gemacht. Zusätzlich wurden Einzelaufnahmen besonders wichtiger Skelettabschnitte mit einer hoch auflösenden Gammakamera angefertigt. Diese Zonen können als Region of Interest (ROI) eingezeichnet und quantitativ ausgewertet werden.

Die Darstellung der untersuchten Organe erfolgte in der Regel flächig bzw. planar.

Die Darstellung des Kiefers erfolgt häufig tomographisch. Hierzu wird ein Datensatz mit einer rotierenden Gammakamera erstellt. Die gefilterte Rückprojektion zu Schnittbildern erlaubt eine überlagerungsfreie Darstellung von räumlichen Strukturen [23, 27].

## **1.5. Die Magnetresonanztomographie (MRT):**

### **1.5.1. Aufbau eines MR- Tomographen:**

Kernstück des MRT-Gerätes ist ein starker Magnet. Dieser erzeugt ein stationäres Magnetfeld, welches in Tesla angegeben wird. Die erzeugten Magnetfeldstärken reichen von 0,1 bis 9 Tesla. Es werden verschiedene Magnettypen unterschieden, von denen sich für den medizinisch Diagnostischen Bereich der sog. supraleitende Magnet durchgesetzt hat.

Wird der Magnet mit Hilfe von flüssigem Helium auf  $-269^{\circ}$  heruntergekühlt verliert er seinen elektrischen Widerstand. Angelegter Strom fließt nun unendlich lange durch den Magneten und sehr starke homogene Magnetfelder werden erzeugt [26]. Korrekturspulen helfen die Feldhomogenität zu verbessern. Der gesamte Magnet wird abgeschirmt, um eine Streustrahlung zu verhindern.

Zusätzlich werden sogenannte Gradientenspulen verwendet. Sie dienen der De- und Rephasierung. Nur durch sie ist es möglich eine gezielte Ortskodierung mit den drei senkrecht aufeinander stehenden Achsen X, Y und Z vorzunehmen. Die Gradientenspulen werden mit rechnergesteuerten Strömen angesteuert und erzeugen kurzzeitige, ortsabhängige Zusatzfelder [25].

### **1.5.2. Physikalische Grundlagen:**

Das Atommodell beschreibt die Zusammensetzung eines Atoms aus einem Kern und einer Schale. Der Kern besteht aus positiv geladenen Protonen und neutral geladenen Neutronen. Diese werden von auf der Schale kreisenden negativ geladenen Elektronen umgeben.

Bei der Bildgebung macht man sich zu Nutze, dass Kerne von Wasserstoffatomen, die mit Sauerstoffatomen gebunden vorliegen, nur jeweils aus einem Proton im Kern und einem um die Hülle kreisenden Elektron bestehen. Das Atom erscheint nach aussen elektrisch neutral (Abb. 2) [25].

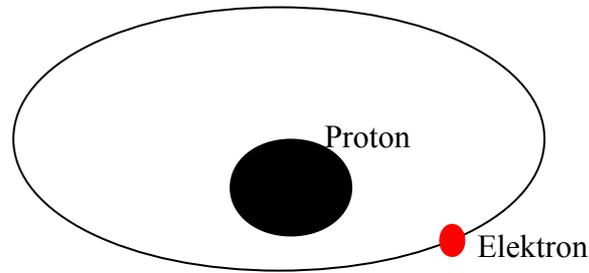


Abb. 2: Darstellung eines Wasserstoffatoms. Ein negativ geladenes Elektron kreist um ein positives Proton

Das Proton besitzt außerdem einen sogenannten Kernspin (engl. to spin = sich drehen). Der Kernspin beschreibt die Drehung um die eigene Achse. In der Magnetresonanztomographie dient dieser Spin als Grundlage der MR- Messung. Das Proton verhält sich wie ein rotierender Kreisel bei dem die Lage im Raum jedoch konstant bleibt. (Abb. 3) Der Kernspin ist für jedes Wasserstoffatom, das mit einem Sauerstoffatom gebunden vorliegt, gleich. Hieraus ergibt sich ein kleines magnetisches Moment entsprechend einem kleinen Magneten.

Dieses kann von aussen durch Magnetfelder oder elektromagnetische Wellen in seiner Achse beeinflusst werden.

Durch Anbringen eines Magnetfeldes( $B_0$ ) kann die Lage der rotierenden Kerne gezielt ausgerichtet werden. (Abb. 4)



Abb. 3: Das Proton ohne Längsausrichtung verhält sich wie ein konstant drehender Kreisel

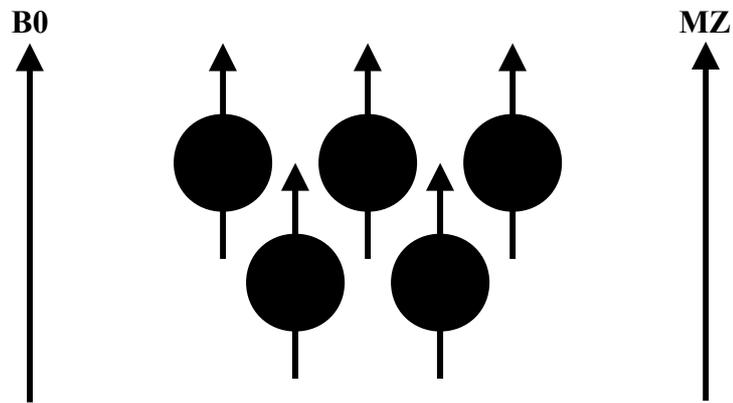


Abb. 4: Nach Anlegen eines Magnetfeldes  $B_0$  richten sich die Spins aus. Die einzelnen Magnetvektoren summieren sich und bauen eine Längsmagnetisierung  $MZ$  auf.

Die Protonen richten sich im starken Magnetfeld ( $B_0$ ) des MRT temperaturabhängig parallel oder antiparallel aus. Die parallele Ausrichtung überwiegt minimal auf Grund ihrer energetisch günstigeren Form. Es entsteht ein schwacher Magnetisierungsvektor durch die Addition der einzelnen Spins der als Längsmagnetisierung ( $MZ$ ) bezeichnet wird. Je stärker das Magnetfeld, desto stärker wird auch die Längsmagnetisierung.

Wird in dieses stabile Spin- System eine elektromagnetische Welle eingebracht, die der Lamorfrequenz entspricht, so werden die Spins erneut angeregt und kippen aus ihrem parallelen Längsmagnetisierungsvektor in Z-Richtung heraus. (Abb.5) Die Lamorfrequenz beschreibt die Frequenz bei der alle Protonen bei gleicher Magnetfeldstärke präzedieren. Sie ist nötig um ein Auslenken der Spins zu erreichen.

Die zu diesem Verfahren notwendigen elektromagnetischen Wellen werden durch starke Radiosender erzeugt. Sie liegen im MHz-Bereich und führen zum Auslenken der Spins von  $90^\circ$  in die XY-Ebene (Abb. 6). Diese Auslenkung wird Pulswinkel (engl. flip angle) genannt [25, 26].

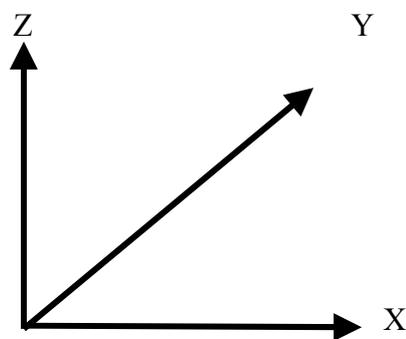


Abb. 5: Die XY-Ebene verläuft in dieser Abbildung horizontal. Die Z-Ebene steht senkrecht auf ihr

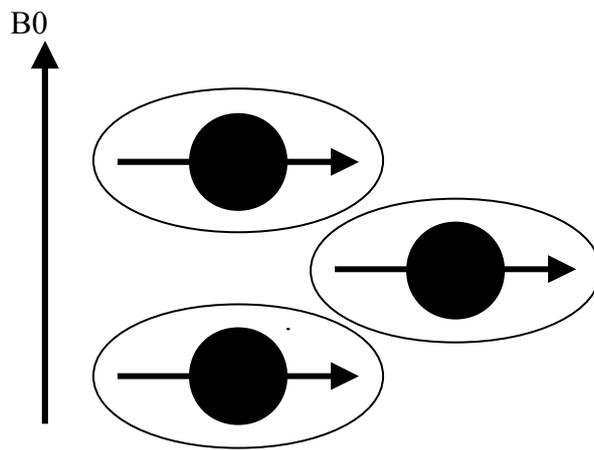


Abb. 6: Durch den Hochfrequenzimpuls werden alle Spins um  $90^\circ$  in die XY-Ebene ausgelenkt. Es entsteht ein neuer Summenvektor, welcher an der Empfangsspule ein Signal in der Larmofrequenz erzeugt.

Im Anschluss an den zuvor erzeugten Hochfrequenzimpuls werden die Spins nun wieder durch das Magnetfeld  $B_0$  in Z-Richtung gedrückt. Der so erzeugte, sich willkürlich beeinflussbare Summenvektor wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert an der Empfangsspule eine Wechselspannung, die der Larmofrequenz entspricht. Die Spannung dieses Verlaufs ergibt das Magnetresonanzsignal [25, 26].

### **1.5.3. Die Relaxation:**

Wie beschrieben, klappen die Spins nach dem Abschalten der Hochfrequenz wieder in ihre ursprüngliche longitudinale Z-Richtung zurück, welche durch das äussere Magnetfeld  $B_0$  vorgegeben wird. Sie geben die gewonnene Energie wieder in die Umgebung ab. Diese Rückkehrzeit kann durch die Relaxationszeit mathematisch beschrieben werden. Im Falle des Umklappens der Spins wird sie als T1-Relaxationszeit bezeichnet. Sie wird durch Gewebeeigenschaften z.B. die Molekülgrösse der Umgebung beeinflusst und erzeugt daher auch verschiedene Bildkontraste.

Ebenso kommt es nach Abschalten der Radiofrequenz zu einer zunehmenden Dephasierung der präzedierenden Spins. Die synchrone Bewegung geht verloren. Der Magnetresonanztomograph selber als auch der Körper des Patienten erzeugen starke Inhomogenitäten des äusseren Magnetfeldes. Es resultiert eine zusätzliche Dephasierung und ein noch rascherer Zerfall, der mit der T2-Relaxationszeit

beschrieben wird. Diese hängt auch wie die T1-Relaxationszeit von Gewebeeigenschaften ab [26].

Der Bildkontrast wird durch 3 Parameter bestimmt. Die Protonendichte, die T1- und die T2-Zeit. Mit Hilfe der Protonendichte kann das maximale für ein Gewebe spezifische Signal abgeleitet werden. Durch gezielte Veränderung der MR-Sequenzen kann einer der drei Parameter hervorgehoben werden und es entstehen Bilder mit unterschiedlichen Gewebe-zu-Gewebe Kontrasten [25].

Die Ortskodierung des MR-Signals erfolgt mittels zusätzlicher Magnetfelder, deren Stärke vom Ort abhängt. Die entstehenden Felder werden Gradientenfelder genannt. Diese Methode ist äusserst komplex und würde den Rahmen dieser Schrift sprengen.

#### **1.5.4. Vor- und Nachteile der MRT:**

Eine Stärke der MRT ist der hohe Weichteilkontrast, der durch MR-Kontrastmittel verstärkt werden kann. So kann sinnvoll sein, ergänzend ein intravenös verabreichtes Kontrastmittel zu applizieren. Die in der MRT verwendeten Kontrastmittel unterscheiden sich prinzipiell von den Jodhaltigen in der Röntgendiagnostik. Die am häufigsten verwendeten MR-Kontrastmittel bestehen im wesentlichen aus Gadolinium- Verbindungen, welche bestimmte magnetische Eigenschaften besitzen. Sie verändern die T1-Relaxationszeit derart, dass auf den T1-gewichteten Bildern das Kontrastmittel hyperintens erscheint. Bei den an der Studie eingesetzten Kontrastmitteln handelt es sich um intravenös applizierbares Magnevist®.

Unverträglichkeitsreaktionen werden für Kontrastmittel in weniger als 1% der Fälle beschrieben. Es handelt sich dabei überwiegend um Übelkeit und Erbrechen sowie lokale Missempfindungen im Bereich der Injektionsstelle. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sollten die MR-Kontrastmittel dennoch nur nach Einzelfalldiskussion und nach Korrektur einer möglichen Azidose eingesetzt werden. Neue Berichte weisen auf einen Zusammenhang der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) und Kontrastmittelgabe hin. Eine mögliche kausale Verbindung zwischen NSF und gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmitteln wurde erstmals Anfang 2006 vermutet. Bei den beobachteten Fällen traten die Veränderungen in der überwiegenden Anzahl bei Mehrfachdosierungen bzw. -Applikationen auf. Ob die Kontrastmittelgabe dabei ursächlich für die Erkrankung war oder nur als Ko-Faktor fungierte, bleibt bislang ebenso wie die Pathogenese der NSF unklar. Da die Erkrankung bisher ausschließlich

bei dialysepflichtigen Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder mit akutem passagerem Nierenversagen aufgetreten ist, gelten die gadoliniumhaltigen Präparate bei Nierengesunden bzw. bei entsprechender Indikationsstellung und Berücksichtigung der Nierenfunktion weiterhin als sehr sicher in der Anwendung als MR-Kontrastmittel.

Nachteile der MRT sind neben der relativ langen Untersuchungsdauer und den höheren Kosten der mangelnde Patientenkomfort bei der Untersuchung, was zu einer eingeschränkten Kooperativität der Patienten führen kann. Diese ist jedoch bei der MRT sehr wichtig, da sie die Qualität der Untersuchung erheblich beeinflusst. Absolute Kontraindikationen bei der Durchführung einer MRT-Untersuchung sind Metallteile im Körper wie beispielsweise Granatsplitter, implantierte Herzschrittmacher und Defibrillatoren.

Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation dar, muss aber sorgfältig abgewogen werden. Eine Kontrastmittelallergie gegen jodhaltige Kontrastmittel ist auf Grund der bereits erwähnten unterschiedlichen Natur der Kontrastmittel keine Kontraindikation.

Die grossen Vorteile der MRT-Untersuchung sind im wesentlichen die fehlende Strahlenexposition, der hohe Weichteilkontrast und die multiplanare Schnittführung. Hauptindikationsgebiete stellen zerebrospinale Bildgebung, Knochen und Gelenke, Kopf-/Hals- Erkrankungen, Gynäkologie, kardiale Diagnostik, pädiatrische Diagnostik, abdominelle Bildgebung und die Gefässdarstellung sämtlicher Körperregionen dar [26].

### **1.2.9. Zielsetzung der Arbeit:**

1. Nachweis einer entzündlichen Veränderung im Kieferknochen, bevor eine entsprechende Behandlung der ONJ erfolgt
2. Stellenwert des OPTG zur Diagnostik der ONJ
3. Stellenwert der Knochenszintigraphie zur Diagnostik der ONJ
4. Stellenwert der Magnetresonanztomographie zur Diagnostik der ONJ
5. vergleichende Evaluierung der diagnostischen Verfahren
6. Entwicklung eines diagnostischen Stufenprogramms

## **2. Material und Methoden**

## **2.1. Patienten:**

Die Grundlage der prospektiven Untersuchung bildet ein Kollektiv von 28 Patienten. 13 weibliche, mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren und 15 männliche, mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren, die wegen der Entwicklung einer Kiefernekrose in die Klinik überwiesen wurden. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 82 und der jüngste Patient 54 Jahre alt.

Alle in der Studie erfassten Patienten haben auf Grund ihrer onkologischen Grunderkrankung eine intravenöse Bisphosphonattherapie erhalten und im Zeitraum dieser Therapie oder daran anschließend eine klinisch gesicherte Osteonekrose des Kiefers entwickelt. Es handelt sich hierbei um einen exponierten Kieferknochen der Mandibula und / oder der Maxilla, der trotz adäquater Betreuung seit länger als acht Wochen frei liegt bei voraus gegangener Medikation durch Bisphosphonate, ohne dass der Patient eine Strahlentherapie im Kopf- Hals Bereich erhielt. Alle in der Studie durchgeführten Untersuchungen erfolgten präoperativ.

Die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von 18 Monaten zwischen Juni 2008 und Dezember 2009 in der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin statt.

Es handelte sich ausschließlich um Patientinnen und Patienten, die der Klinik für Kieferchirurgie und plastische Gesichtschirurgie der Charité, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, überwiesen wurden.

Die Befunde wurden im Rahmen der routinemäßigen Diagnostik erhoben und für die Studie in einer spezifischen Datenbank erfasst. Es wurden Informationen verwendet, die im Rahmen der medizinischen Versorgung erhoben werden. Es ergaben sich keine erhöhten Risiken für die Patienten durch die Studienteilnahme. Lediglich eine zeitliche Mehrinvestition durch die MRT Untersuchung war erforderlich. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie über Inhalt und Verfahren aufgeklärt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. Eine Begutachtung der Ethikkommission liegt vor.

Da die Diagnostik und Behandlung klinisch indiziert waren, war keine zusätzliche Einwilligungserklärung erforderlich. Dennoch erfolgte eine Aufklärung darüber, dass die Befunde der Patienten spezifisch ausgewertet wurden.

In der Studiendatenbank werden alle Patienten anonymisiert aufgeführt. Alle Daten wurden dem klinischen Ablauf gemäß in den entsprechenden Patientenakten

vermerkt.

## **2.2. Untersuchungsmethoden:**

Es wurden drei Untersuchungsmethoden durchgeführt und mit dem klinisch gesicherten Bild der ONJ verglichen.

Die Befundung der Untersuchungen wurden im Konsensusverfahren von jeweils 2 Fachärzten der entsprechenden Diagnostik durchgeführt. Die Diagnostik erfolgte verblindet, um einen möglichen Bias zu verhindern.

Der Promovend führte bei allen Auswertungen Protokoll.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. eine klinische Untersuchung
2. eine planare Skelettszintigraphie
3. eine Magnetresonanztomographie
4. ein präoperatives Orthopantomogramm, falls noch keines vorhanden war

Es wurden keine abweichenden Untersuchungsmethoden zum sonstigen klinischen Vorgehen eingesetzt, jedoch ist die MRT Untersuchung im klinischen Alltag nicht bei allen Patienten mit Osteonekrosen des Kiefers erforderlich.

## **2.3. Das Orthopantomogramm:**

### **2.3.1. Die Durchführung:**

Die präoperativen Orthopantomogramme wurden zum Teil in der Radiologischen Klinik der Charite Campus Benjamin Franklin erstellt oder stammen aus hauszahnärztlichen Praxen. Das in der Charite verwendete Gerät ist folgend abgebildet (Abbildung 7). Die OPTG's wurden den üblichen Standards entsprechend durchgeführt.

Die nachträgliche, in diese Studie eingehende Befundung der Bilder wurde von verblindeten Fachärzten für Radiologie im Konsensusverfahren durchgeführt.

Diagnostische Kriterien für eine Nekrose des Kiefers entstammen der aktuellen

Literatur [27, 28] und wurden für die Befundung der Bilder herangezogen.



Abb. 7: Röntengerät: Orthophos mit Orthophos C der Firma Siemens für OPG und FRS Aufnahmen

Technische Details: Mod. No. 5968573D3200, 90Kv, 12mA, 2,5Al, 80IEC 522 1976

By 257/82Rö-Typ X 1426

### **2.3.2. Auswertungskriterien der Orthopantomogramme:**

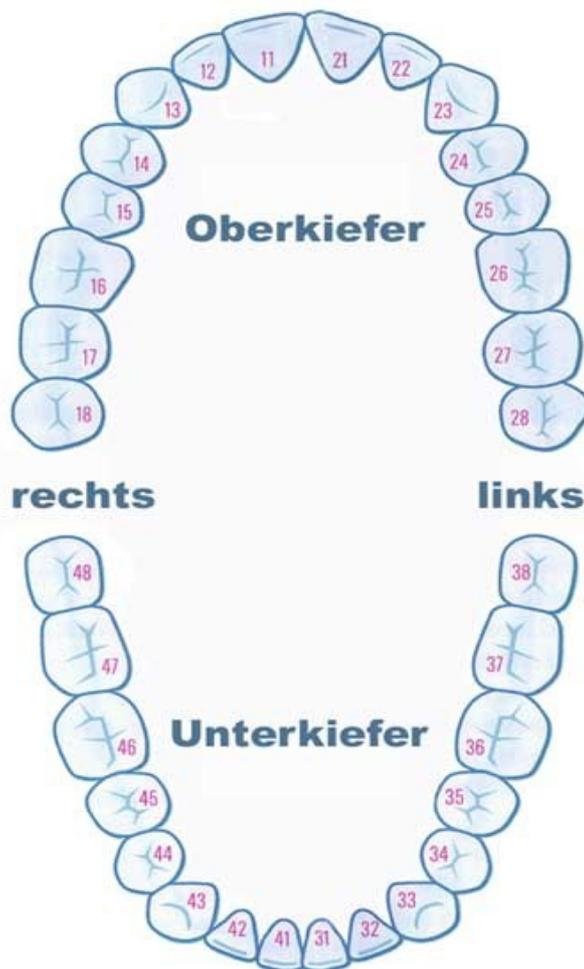
Nachweis oder Abwesenheit von:

1. diffusen Sklerosierungen
2. Abgrenzbarkeit der Prozesse
3. inhomogene Knochenstrukturen
4. verdickte Lamina dura
5. osteolytische Areale
6. Extraktionsalveolen
7. Sequesterbildung

Die Auswertungskriterien und die Regionen, in denen sie nachweisbar waren, wurden

nach dem internationalen Zahnschema lokalisiert.

**Internationales Zahnschema:**



**2.3.3. Die Befundkriterien sind nach folgenden Definitionen standardisiert:**

Sklerosierung: vermehrte röntgenopake Verdichtung in der Knochenstruktur, die als Verschattungen im Röntgenbild imponieren

Abgrenzbarkeit: deutliche im Röntgenbild erscheinende Begrenzung eines Prozesses zum gesunden Gewebe

inhomogene Knochenstruktur: über das physiologische Maß hinaus unregelmäßig im Röntgenbild erscheinende Knochenstruktur

verdickte Lamina dura: über das physiologische Maß im Röntgenbild verdichtete

Randzone der Alveolenkortikalis

osteolytische Prozesse: knochenauflösende Prozesse, die im Röntgenbild als vermehrt transparente Regionen zu sehen sind

Extraktionsalveolen: zahnlose Alveolenfächer

Sequesterbildung: Verschattungen, die von einem aufgehellten Randsaum umgeben sind, charakteristisch ist hier das Bild der Totenlade

## **2.4. Die Skelettszintigraphie:**

### **2.4.1. Die Auswertungskriterien der Skelettszintigraphie:**

Darstellung des Geräts und der Durchführung siehe Abb. 8

1) Anreicherung:

- keine Mehranreicherung im Kieferknochen
- mäßige Anreicherung, uni-fokal
- mäßige Anreicherung, multi-fokal
- starke Anreicherung, uni-fokal
- starke Anreicherung, multi-lokal
- starke und mäßige Anreicherungsherde

2) In welcher Phase die Anreicherung nachweisbar waren:

- Perfusionsphase
- Bloodpoolphase
- Mineralisationsphase

3) Die Definition der Regionen erfolgte nach dem internationalen Zahnschema



Abb. 8: Gerät und Durchführung:

Die Akquisition der planaren GK Aufnahme begann 2,5h p.i. mit folgenden Aufnahmeparametern: Tischhub 15cm/min, Scanlänge bis zu 200cm und Matrix 1024 x 512. Es wurde ein Doppelkopf Kamerasystem (INFINIA III 3/8) mit einem Low Energie High Resolution Kollimator verwendet.

Die Befunde der szintigraphischen Untersuchungen wurden von Fachärzten der Nuklearmedizin erstellt, die in die Studie mit einbezogen waren aber verblindet diagnostizierten.

## **2.5. Die Magnetresonanztomographie:**

### **2.5.1. Das MRT-Untersuchungsprotokoll:**

Folgende Sequenzen wurden durchgeführt und ausgewertet:

1. Koronare STIR (short-tau inversion recovery) Sequenz: Repetitionszeit (TR)/

Echozeit (TE) 7780 ms / 84 ms; Inversionszeit 158 ms; Flipwinkel 150°; Größe des Messfeldes (field of view, FOV) 230 mm; Matrix 320 x 320; Schichtdicke 3 mm; Schichtabstand 0,6 mm; Beschleunigungsfaktor 2; 2 Mittelungen.

2. Koronare T1-gewichtete Spinecho-Sequenz: TR/ TE 565 ms / 7,8 ms; Flipwinkel 90°; FOV 230 mm; Matrix 512 x 336; Schichtdicke 3 mm; Schichtabstand 0,6 mm; Beschleunigungsfaktor 2; 1 Mittelung.

3. Koronare fettgesättigte T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz: TR/ TE 4360 ms / 84 ms; Flipwinkel 150°; FOV 230 mm; Matrix 512 x 336; Schichtdicke 3 mm; Schichtabstand 0,6 mm; Beschleunigungsfaktor 2; 2 Mittelungen.

Nach intravenöser Gabe von 0,1 ml / kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA; Magnevist ® (Bayer-Schering-Pharma, Deutschland)):

4. Koronare T1-gewichtete, fettgesättigte Spinecho-Sequenz: TR/ TE 565 ms / 7,8 ms; Flipwinkel 90°; FOV 230 mm; Matrix 512 x 336; Schichtdicke 3 mm; Schichtabstand 0,6 mm; Beschleunigungsfaktor 2; 1 Mittelung.

Die Befunde wurden anschließend durch 2 Fachärzte der Radiologie erstellt. Die Befundung erfolgte verblindet.

### **2.5.2. Auswertungskriterien:**

#### 1) Hypo- und Hyperintensität

- T-1 nativ
- T-1 nach Kontrastmittelinjektion
- T-2

#### 2) Region in der die Nekrose nachgewiesen werden konnte

- nach dem Internationalen Zahnschema

#### 3) Abgrenzbarkeit der Nekrose

- ja / nein

- 4) Vorhandensein einer Lymphadenopathie
  - ja / nein und ob im Abflussbereich der Nekrose
  
- 5) Vorhandensein eines Ödems
  - ja / nein und ob in Regio der Nekrose
  
- 6) sonstige Auffälligkeiten
  - Nebenbefunde

## **2.6. klinisches Anamneseprotokoll:**

Die klinischen Daten stammen aus einem standardisierten Fragebogen des Zentrums für Muskel- und Knochenforschung der Charite Campus Benjamin Franklin. Die erhobenen Daten wurden mit den Patientenakten der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie abgeglichen.

Es wurden klinisch relevante Informationen zur Therapie durch Bisphosphonate gestellt. Um Verwechslungen einer Bisphosphonat assoziierten Knochennekrose mit einer Radioosteonekrose auszuschließen, wurden Daten über Bestrahlungen im Kopf und Halsbereich oder anderen Regionen erhoben.

### Folgende Kriterien wurden erfragt:

- 1) Lokalisation der Nekrose?
- 2) welche Bisphosphonate wurden verabreicht und über welchen Zeitraum?
- 3) Welche Grunderkrankung lag vor?
- 4) Gab es eine Bestrahlung am Kopf/ Hals Bereich oder anderen Regionen?
- 5) Gab es eine Chemotherapie?
- 6) Gab es eine Therapie mit Glucocorticosteroiden?
- 7) War der Patient regelmäßig bei seinem Hauszahnarzt?
- 8) Kam es während der Bisphosphonat Therapie zu:
  - parodontalen Entzündungen?
  - Zahnextraktionen?
  - Wurzelkanalbehandlungen?

- Kiefer-Osteotomien?
  - andere zahn-/ kieferchirurgische Eingriffe?
  - Druckstellen/ Passungsungenauigkeiten/ neuer Zahnersatz?
  - Implantationen?
- 9) Wie äußerte sich der klinische Befund (Beschwerden des Patienten und Befund des Arztes)?
- 10) Wurde eine Biopsie genommen und wenn ja, wie war das Ergebnis?
- 11) Welche Therapie wurde vorgenommen: konservativ, chirurgisch oder kombiniert?

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Bisphosphonat Medikation:**

Von den 13 weiblichen Patienten wurde eine Patientin mit Aredia®, Bondronat® und Zometa® behandelt, 2 mit Aredia® und Zometa® und 10 ausschließlich mit Zometa®. Von den 15 männlichen Patienten erhielten 2 Aredia® und Zometa®, 14 Patienten ausschließlich Zometa® und ein Patient oral Fosamax®. 97,2 % der Patienten erhielten die Bisphosphonate intravenös. Der Zeitraum der Medikation erstreckte sich von 7 Monaten bis zu 12 Jahren. Die durchschnittliche Dauer betrug 3,8 Jahre. Zometa® wurde entsprechend der onkologischen Grunderkrankung alle 4 Wochen intravenös in der Dosierung zu 4 mg verabreicht. Die Gabe von Bondronat lag bei 6 mg alle 4 Wochen. 2,8 % der Patienten erhielten ausschließlich orale BP in einem Zeitraum von 2,5 Jahren und einer Dosierung von 70 mg / Woche.

#### **3.1.2. Grunderkrankung:**

9 Patienten litten an einem Plasmozytom. Davon 6 männliche und 3 weibliche Patienten. 5 Patienten hatten ein Prostata Karzinom und 7 ein Mamma Karzinom. Jeweils ein Patient litt unter einem Schilddrüsen Karzinom, einem Kolon Karzinom und einem malignen Lymphom.

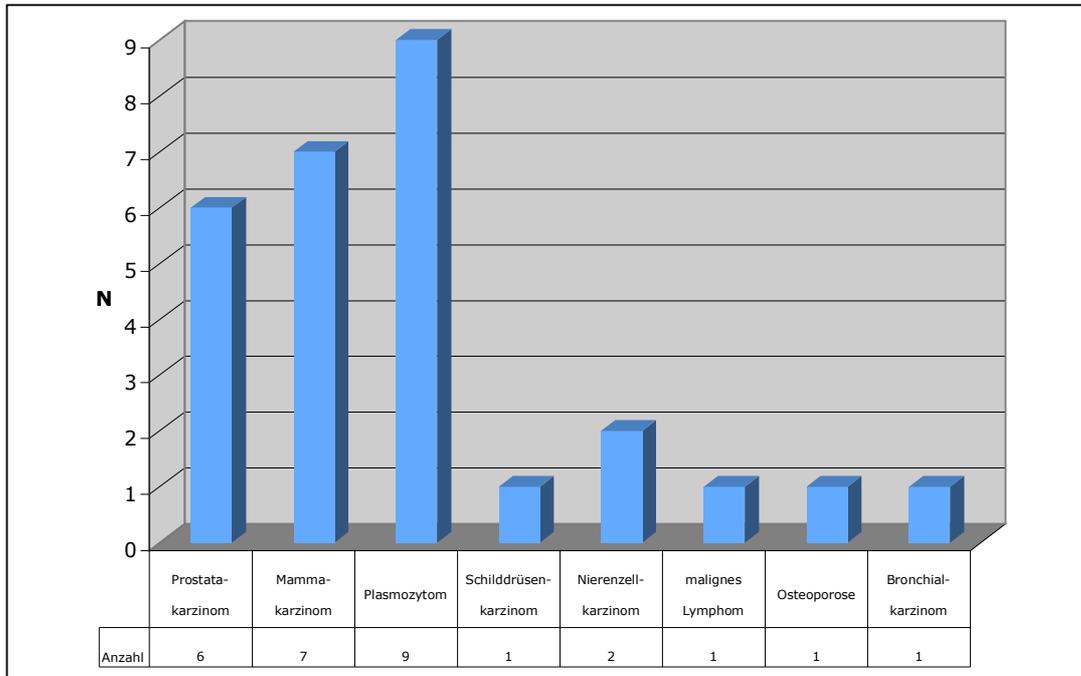


Abb: 9 Verteilungshäufigkeit der Grunderkrankungen

### **3.1.3. Biopsien:**

Bei 7 Patienten wurden Biopsien aus den klinisch betroffenen Regionen entnommen. In allen Biopsien wurde nekrotischer Knochen mit leeren Osteozytenhöhlen und mikrobieller Besiedlung nachgewiesen.

### **3.1.4. Strahlentherapie, Chemotherapie und Glucocorticosteroide:**

4 Patienten erhielten weder eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie noch eine Therapie durch Glucocorticosteroide. 16 Patienten erhielten eine Bestrahlung. Alle davon ausschließlich außerhalb des Kopfbereichs.

18 Patienten wurden mit einer Chemotherapie behandelt, von denen 11 zusätzlich bestrahlt und 5 mit einer Glucocorticosteroidtherapie und einer Bestrahlung behandelt wurden. 8 wurden mit einer Chemotherapie und einer Glucocorticosteroidtherapie behandelt. Eine ausschließliche Glucocorticosteroidtherapie erhielt einer der Patienten.

### 3.1.5. Zahnärztliche Interventionen während oder nach der Bisphosphonattherapie:

15 der 28 Patienten hatten in der Zeit der Bisphosphonattherapie eine oder mehrere zahnärztliche Extraktionen, die unmittelbar mit dem Nekrosegebiet in Assoziation gebracht werden konnten. 6 Patienten wiesen eine Parodontitis auf. Bei 11 Patienten kam es zu einer Prothesenstomatitis mit Schleimhautdefekten. Ein Patient erhielt ein Zahnimplantat. Bei 2 Patienten wurde eine Wurzelkanalbehandlung vor einer Extraktion des entsprechenden Zahnes durchgeführt. Ein Patient hatte keine nachweisbaren zahnärztlichen Interventionen und wurde im Anschluss an das durch seine Grunderkrankung angefertigte Knochenszintigramm an die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie überwiesen. Dort bestätigte sich der klinische Befund einer Kiefernekrose.

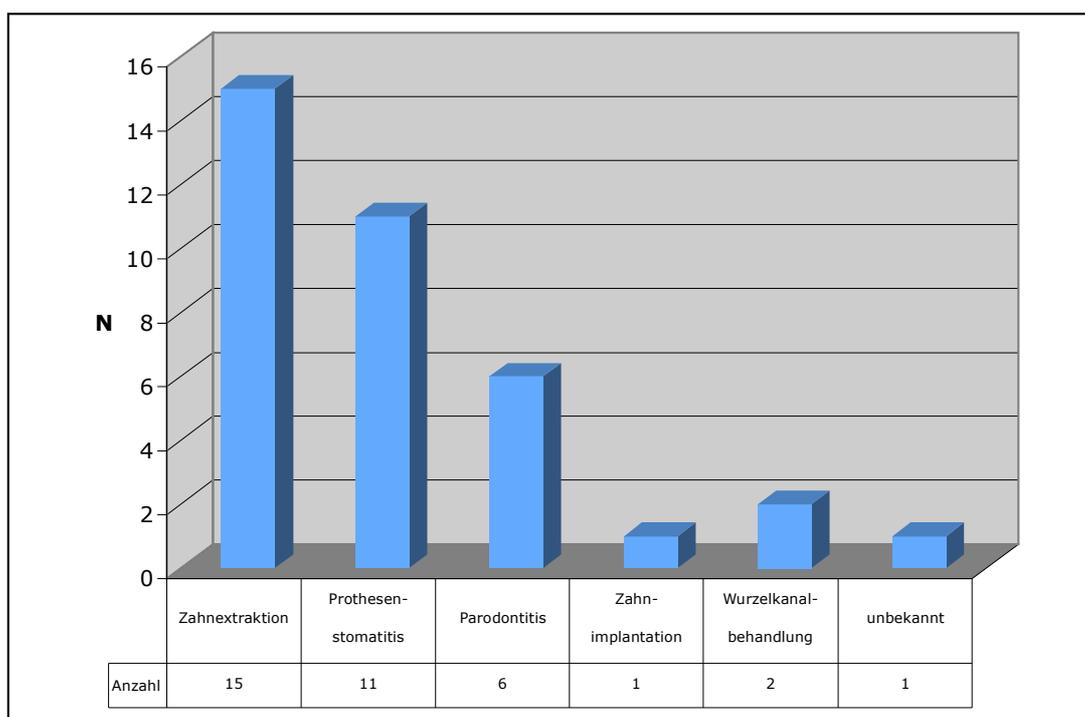


Abb. 10: Zahnärztliche Intervention während der BP-Therapie

### 3.1.6. klinische Manifestation der Nekrose:

In 96.4% der Fälle konnte ein exponierter Knochen beschrieben werden. In 12 Fällen war der Nachweis von Pus möglich und davon viermal mit Fistelgängen. Dehiscenzen

wurden in 11 Fällen diagnostiziert. Zu Schwellungen kam es in 5 und zu Schleimhautrötung in 6 Fällen.

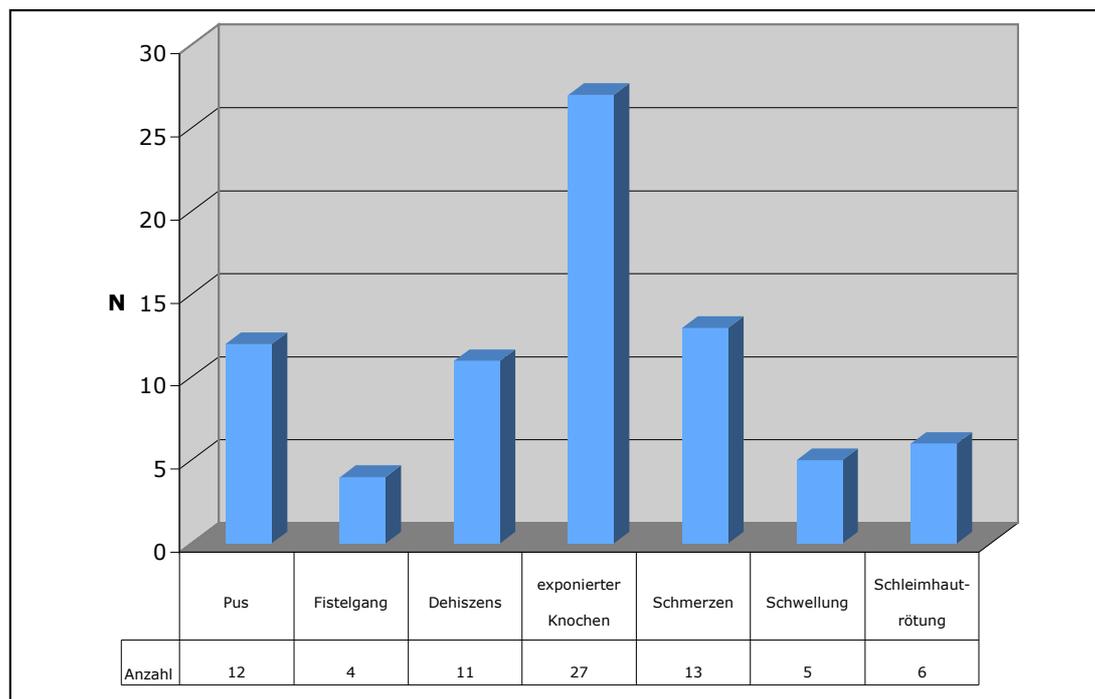


Abb. 11: klinisches Erscheinungsbild zum Tag der Erstuntersuchung

### **3.1.7. Therapie der Kiefernekrose:**

Die Kiefernekrose wurde entweder ausschließlich antibiotisch (10 Fälle), chirurgisch (1 Fall) oder kombiniert (12 Fälle) therapiert. Alle Patienten, die eine Antibiose erhielten, berichteten anschließend über eine deutliche subjektive Verbesserung ihres Krankheitszustandes. Bei 5 Patienten wurde vorerst keine Therapie veranlasst.

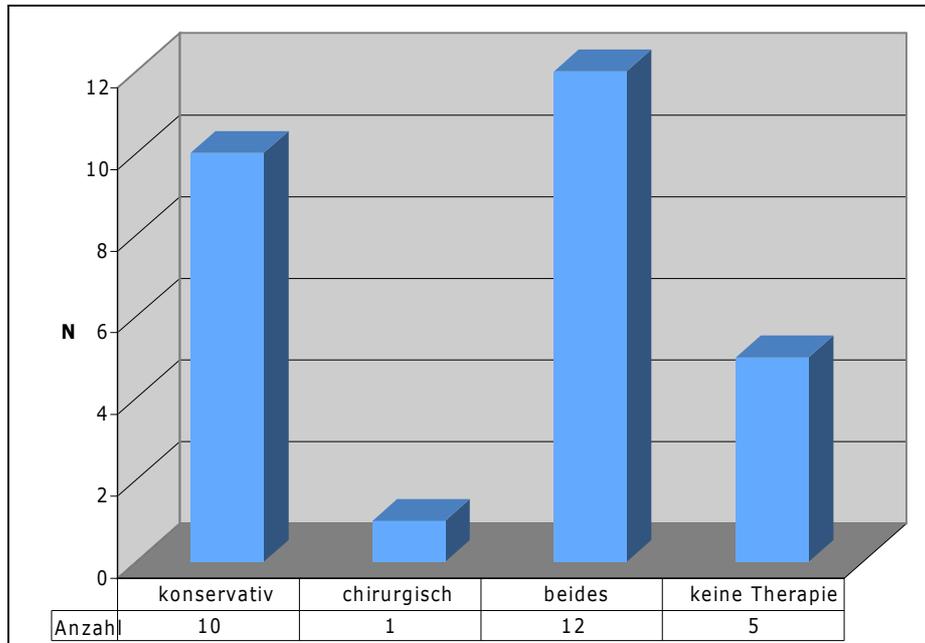


Abb. 12: Therapie der Kiefernekrose

### **3.2.1. Befundung der Orthopantomogramme:**

Bei den präoperativen Panoramaschichtaufnahmen konnte bei 27 der 28 Untersuchungen eine Sklerose nachgewiesen werden. Die Abgrenzung des Prozesses konnte in 25 Fällen als unscharf charakterisiert werden. Inhomogene Knochenstrukturen konnten in 23 Fällen beschrieben werden, von denen 22 in der gleichen Region wie die Sklerose zu sehen waren. In 8 Fällen divergierte der Befund zwischen Sklerose und inhomogener Knochenstruktur. In 6 Fällen konnte keine inhomogene Knochenstruktur nachgewiesen werden. Eine Verbreiterung der Lamina dura wurde in 13 Fällen beschrieben. Osteolytische Prozesse waren in 9 Fällen sichtbar, von denen 7 in Zonen der Sklerose lagen und von diesen umgeben waren. Bei 15 Patienten waren persistierende Alveolenfächer auf den Röntgenbildern sichtbar. Sequesterbildung wurde in 5 Fällen dokumentiert.

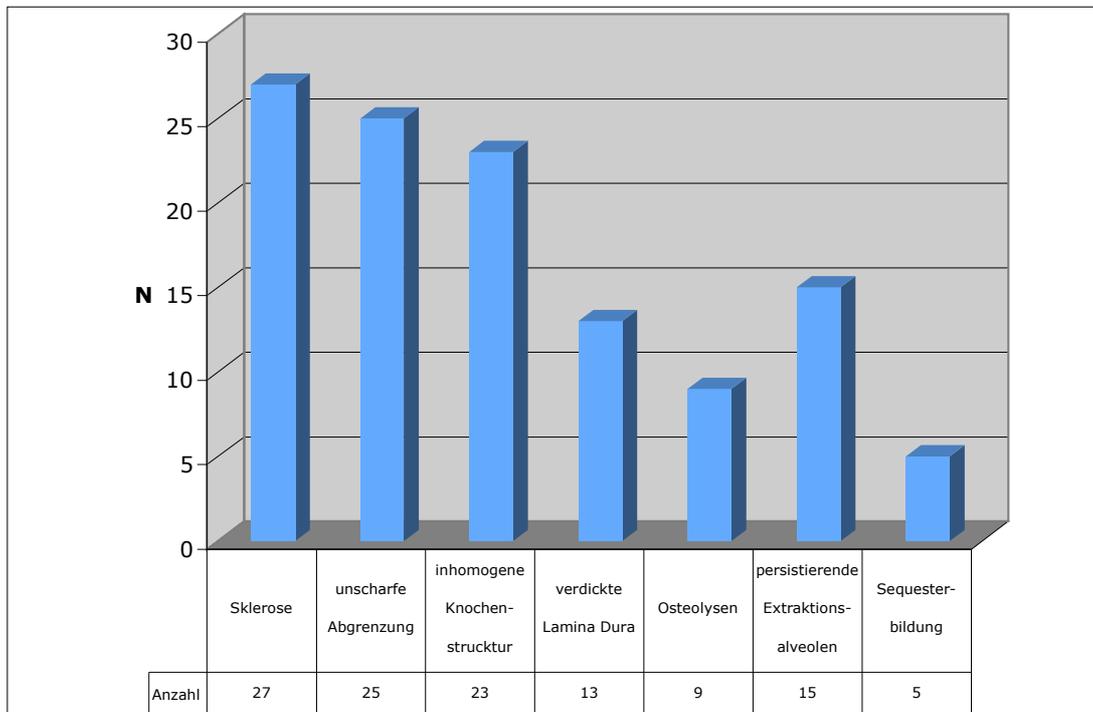


Abb. 13: Befundung der OPTG Untersuchungen

### **3.2.2. OPTG's bei verschieden starken Ausprägungsgraden der ONJ:**

**Beispielhaft werden die folgenden 3 Patienten mit OPTG, MRT und Szintigramm dargestellt.**

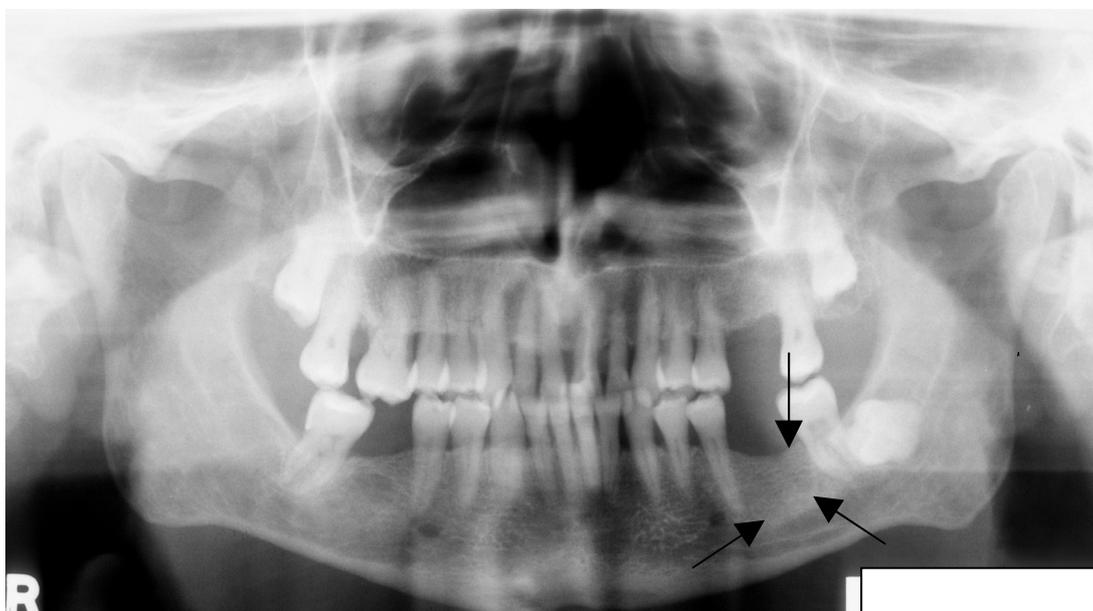


Abb. 14: Orthopantomogramm Patient Nr. 17

Als Befund wurde hier eine scharf abgrenzbare Sklerose in Regio 036 beschrieben. Der Patient wurde auf Grund eines positiven Knochenszintigramms in die Klinik überwiesen. Hier bestätigte sich der Befund einer asymptomatischen ONJ.

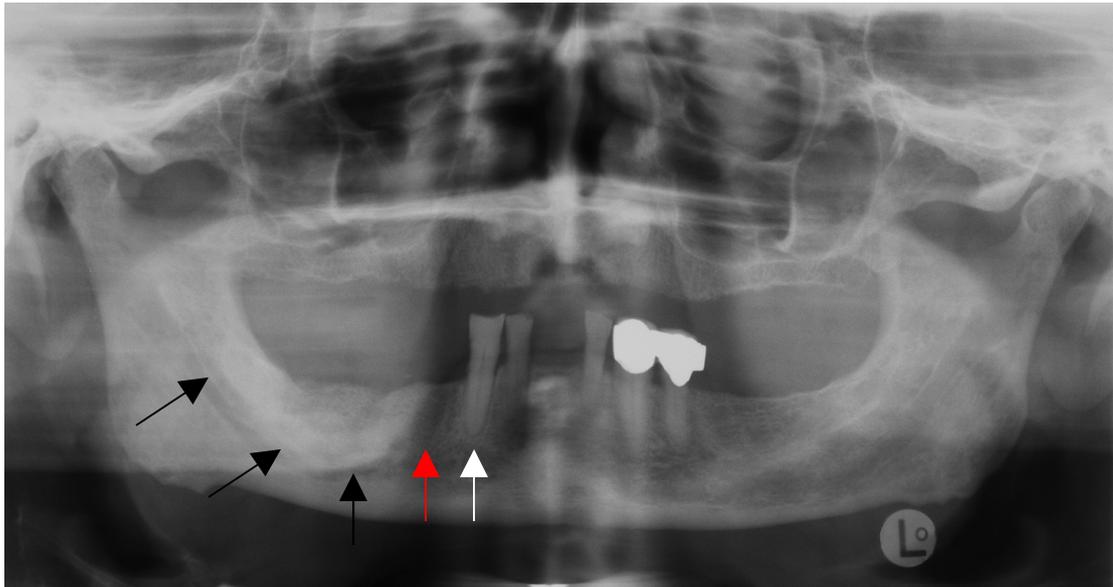


Abb. 15: Orthopantomogramm Patient Nr. 19

Beschrieben wurden unscharf begrenzte Sklerosen Regio 045-048 (schwarze Pfeile), eine nicht heilende Extraktionsalveole Regio 045 (roter Pfeil) und eine verdickte Lamina dura am Zahn 44 (weisser Pfeil)

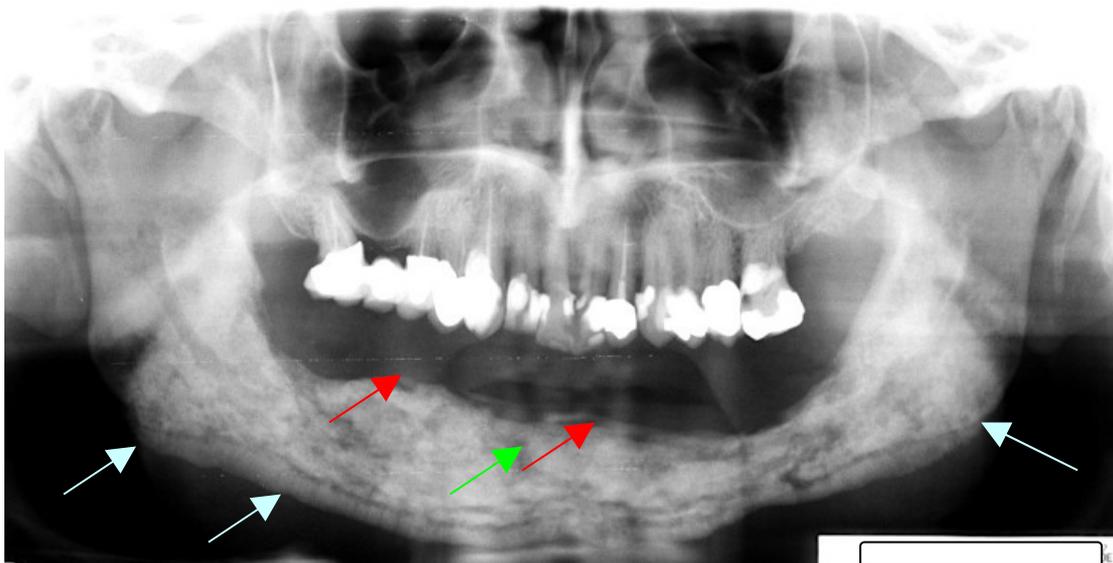


Abb. 16: Orthopantomogramm Patient: Nr. 8

Vollbild einer ONJ, zu sehen sind Sklerosen im gesamten Unterkiefer, Osteolysen (grüner Pfeil) und multiple Sequesterbildungen (roter Pfeil)

### 3.3.1. Befundung der Skelettszintigraphie:

Bei allen untersuchten Patienten konnte in der szintigraphischen Untersuchung eine Mehranreicherung in einer der drei Phasen nachgewiesen werden.

In der Perfusionsphase wurde bei 7 Patienten eine mäßige unifokale Mehranreicherung im Kieferknochen nachgewiesen. Davon war 1 Nachweis ausschließlich im linken Unterkiefer, 5 sowohl links als auch rechts im Unterkiefer und 2 im Oberkiefer. Einer davon links und einer frontal.

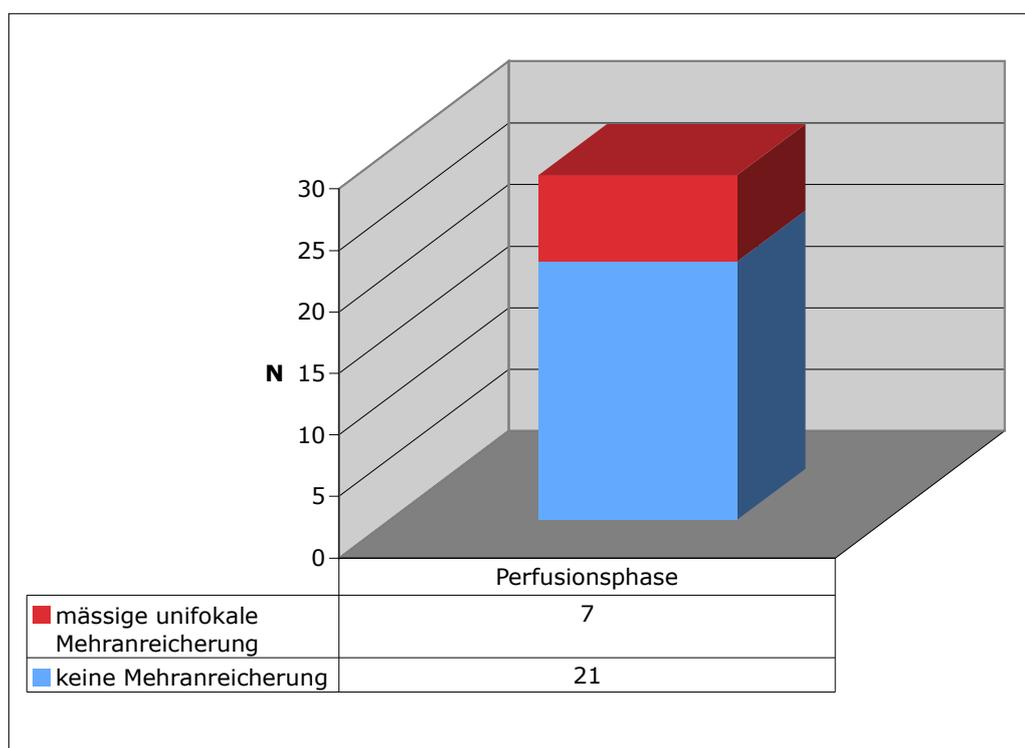


Abb. 17: Mehranreicherung in der Perfusionsphase

In der Bloodpoolphase wurden in der Summe 26 Patienten positiv befundet, hiervon 23 mit einer mäßigen unifokalen-, zwei mit einer mäßigen multifokalen- und ein weiterer mit einer starken unifokalen Anreicherung. Von den Mehranreicherungen wurden 6 im linken, 2 im rechten und 11 sowohl im linken als auch im rechten Unterkiefer beschrieben. Im Oberkiefer wurden 3 Mehranreicherung links, 2 rechts und 7 sowohl links und rechts nachgewiesen.

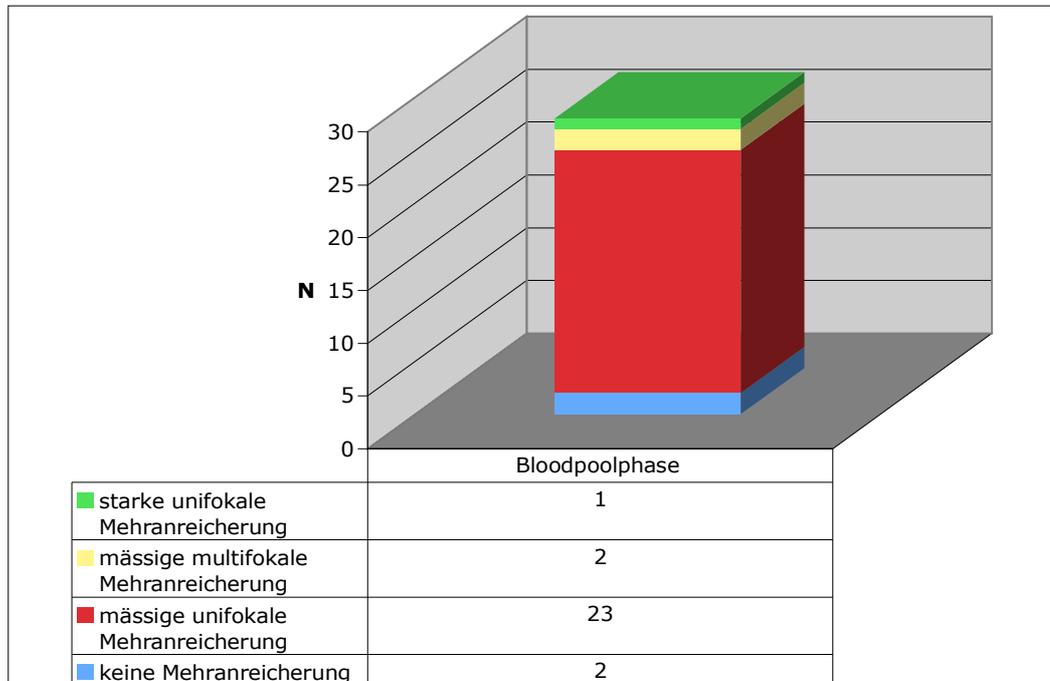


Abb. 18: Mehranreicherung in der Bloodpoolphase

In der dritten Phase, der Mineralisationsphase, konnte bei allen Patienten eine verstärkte Einlagerung des Tracers nachvollzogen werden. In 14 der 28 Fälle wurde eine mässige unifokale und in 5 Fällen eine starke unifokale Mehranreicherung beschrieben. In 3 Fällen konnte eine mässige multifokale und in 6 Fällen eine starke multifokale Mehranreicherung befundet werden.

In der Mineralisationsphase wurden in 6 Fällen im linken, in 2 Fällen im rechten und in 12 Fällen im linken und rechten Unterkiefer Mehranreicherungen gefunden. Im Oberkiefer ließen sich bei 5 Patienten im linken, bei 3 im rechten und in 6 Fällen im linken und im rechten Kiefer positive Befunde nachvollziehen.

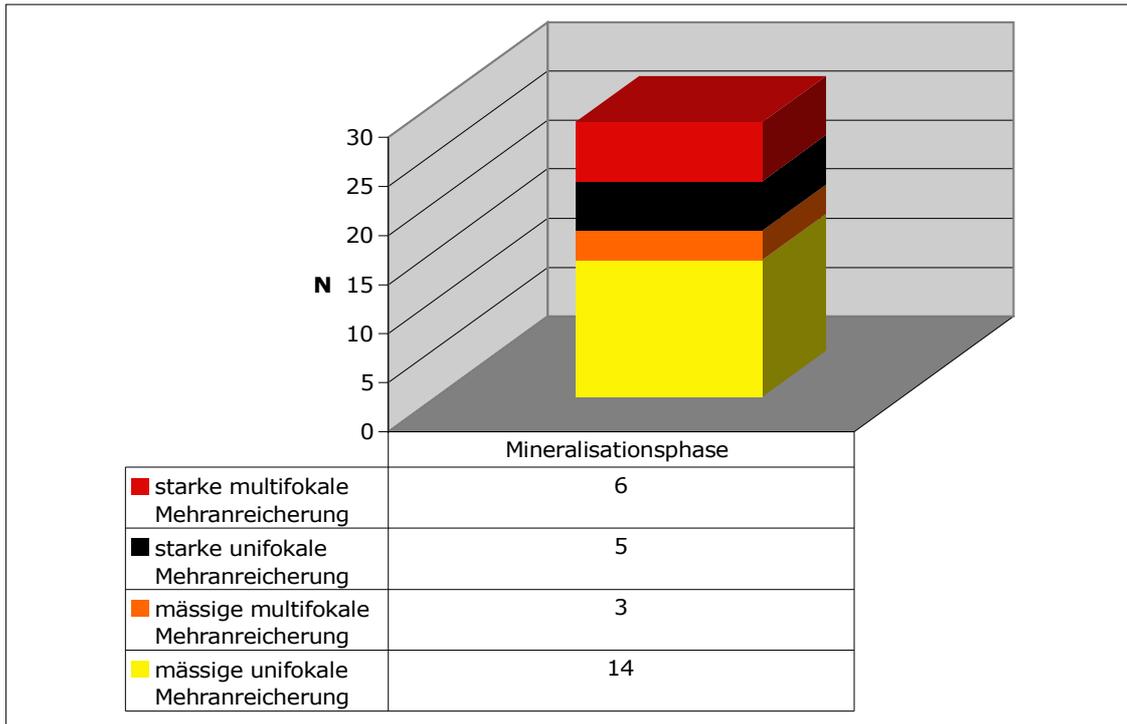


Abb.19: Mehranreicherung in der Mineralisationsphase

### **3.3.2. Darstellung von 3 Ganzkörperskelettszintigraphien:**

(In der Studie wurden Mehranreicherungen außerhalb des Kopfbereiches nicht berücksichtigt)



Abb. 20: Skelettszintigraphie Patient 17

mäßige multifokale Mehranreicherung im rechten und linken Oberkiefer sowie im linken Unterkiefer. Weitere Aufnahmen sind von diesem Patienten nicht vorhanden.

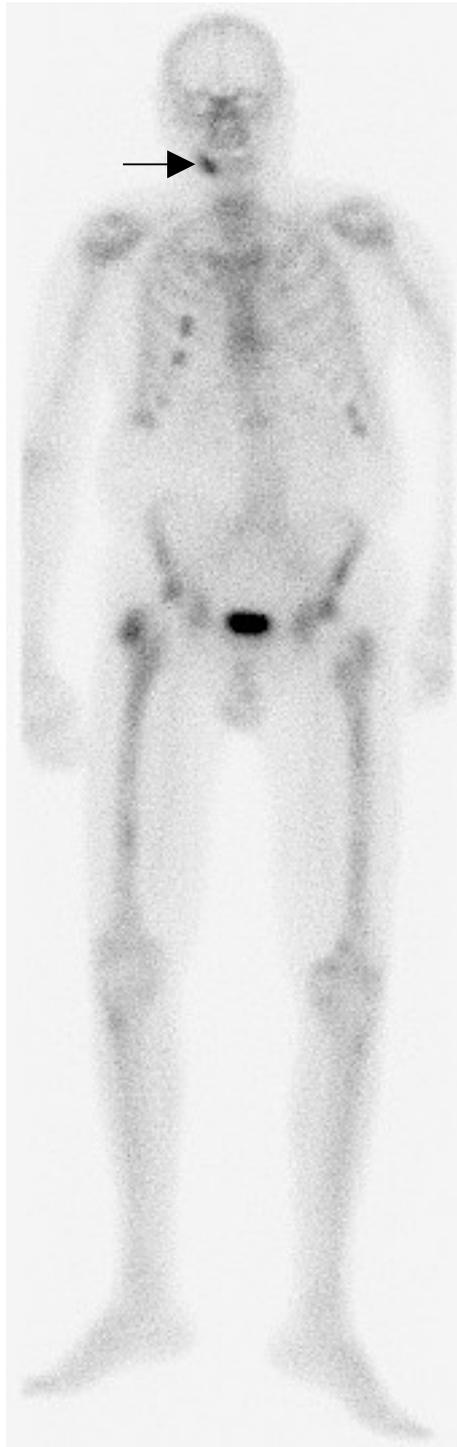


Abb. 21: Ganzkörperskelettszintigraphie Patient Nr. 19  
mäßige unifokale Mehranreicherung im rechten Unterkiefer (Mineralisationsphase)

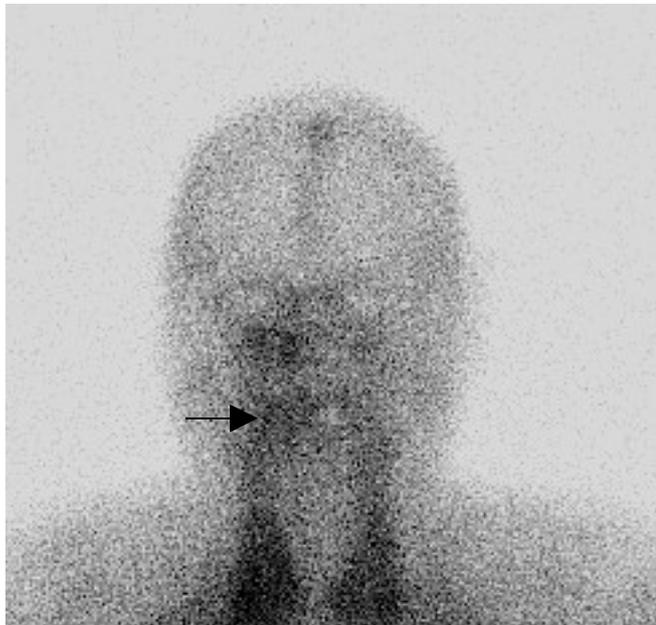


Abb. 22: Patient Nr. 19

Bloodpoolphase: leichte unifokale Mehranreicherung im rechten Unterkiefer

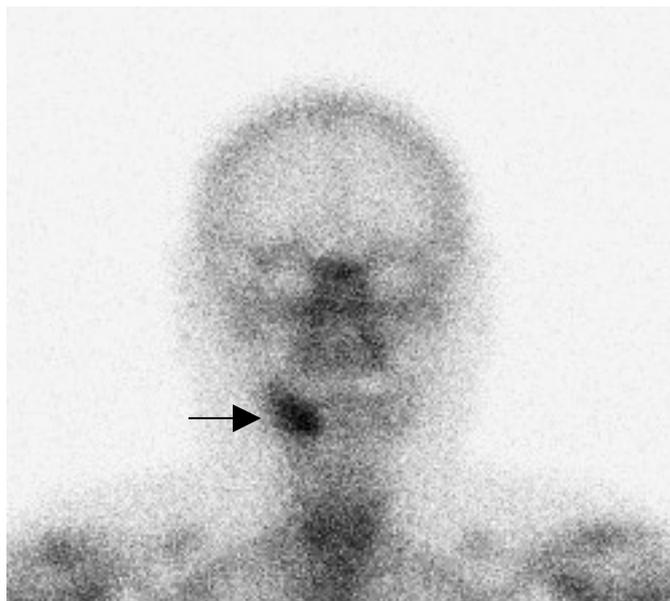


Abb. 23: Patient Nr. 19

Mineralisationsphase: starke unifokale Mehranreicherung im rechten Unterkiefer



Abb. 24: Ganzkörperskelettszintigraphie Patient Nr. 8  
starke multifokale Mehranreicherung im Ober- und Unterkiefer  
(Mineralisationsphase)

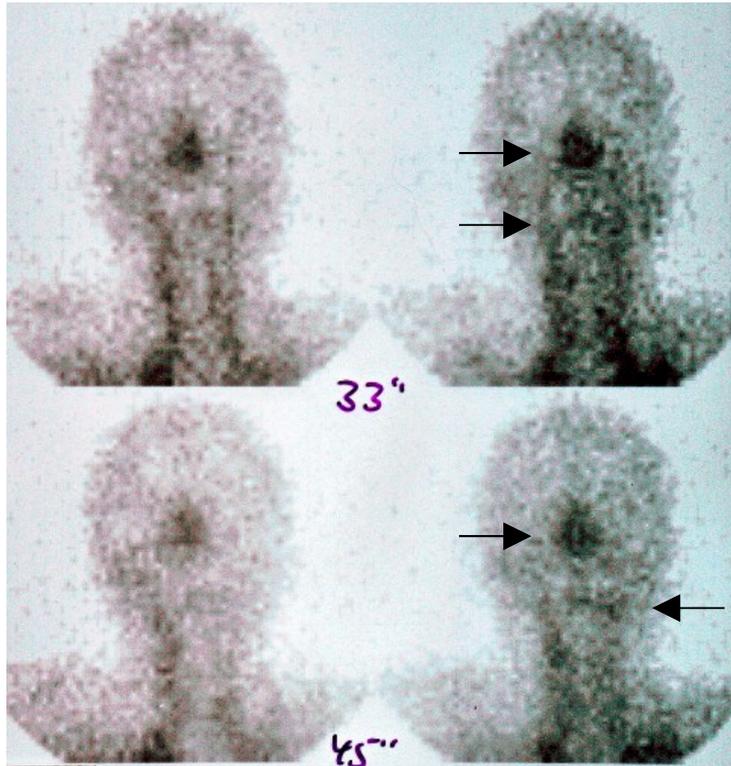


Abb. 25: Patient Nr. 8 Bilder aus der Perfusionsphase: mäßige unifokale Mehranreicherung im Ober- und Unterkiefer, 33 bzw. 45 Sekunden nach Injektion des Radiopharmazeutikums

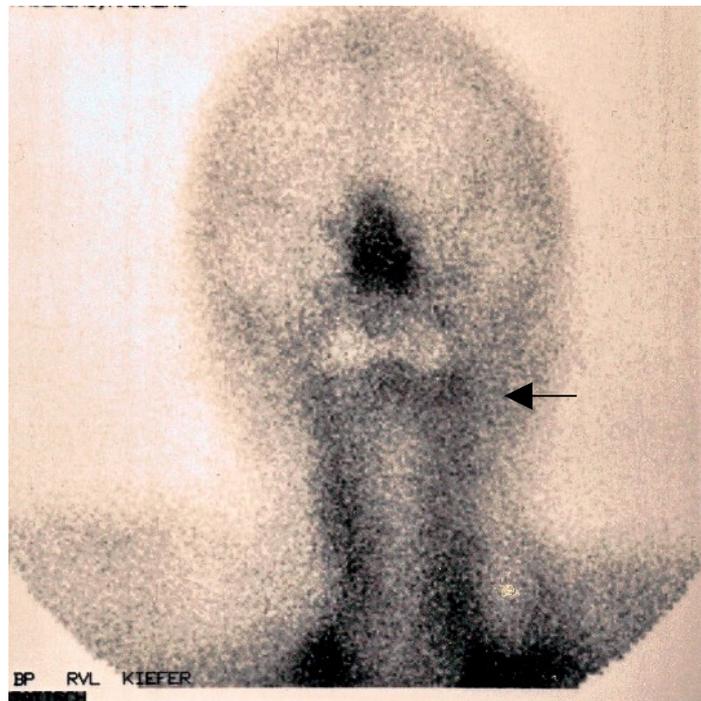


Abb. 26: Patient Nr. 8  
Bloodpoolphase: mäßige unifokale Mehranreicherung im Unterkiefer

### **3.4.1. Befundung der Magnetresonanztomographie:**

Bei allen Patienten konnte eine Nekrose im MRT nachgewiesen werden. Die T1-Relaxationszeit ohne Kontrastmittelgabe wurde bei allen Patienten mit hypointens beschrieben. Die T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe wurde in 21 Fällen als hyper-, in 3 Fällen als hypo- und in 2 Fällen als isointens beschrieben. In einem Fall lehnte der Patient die Gabe von Kontrastmittel ab, in einem anderen war die Auswertung nach Kontrastmittelgabe auf Grund starker Bewegungsartefakte nicht möglich. Die T2-Relaxationszeit wurde bei 24 Patienten mit hyper-, bei einem Patienten mit iso- und bei 3 Patienten mit hypointens beschrieben. Bei einem der Patienten, der in T2 mit hypointens beschrieben wurde, wurde eine Randreaktion mit hyperintensem Signal beschrieben. Eine Abgrenzbarkeit der Prozesse war in allen Fällen möglich. Unscharfe Randbereiche waren in 11 von 28 Fällen vorhanden. Der Rest ließ sich scharf von der Umgebung abgrenzen. Lymphadenopathien wurden bei 17 Patienten nachweisbar. Zu Ödembildung kam es in 24 Fällen. Bei 3 Patienten kam es zu keiner, bei 8 Patienten zu einer leichten und bei 17 Patienten zu einer starken Begleitreaktion. In der Hälfte der Fälle waren Artefakte in der Befundung vorhanden. Dabei handelte es sich in 7 Fällen um leichte, in 5 Fällen um gering beeinträchtigende und in 2 Fällen um stark beeinträchtigende Artefaktbildungen. Diese kamen zum einen durch Bewegungen des Patienten oder durch metallische Implantate und deren Wechselwirkungen mit der beschriebenen Funktionsweise des MRT zustande. Nebenbefunde konnten bei 17 Patienten festgestellt werden.

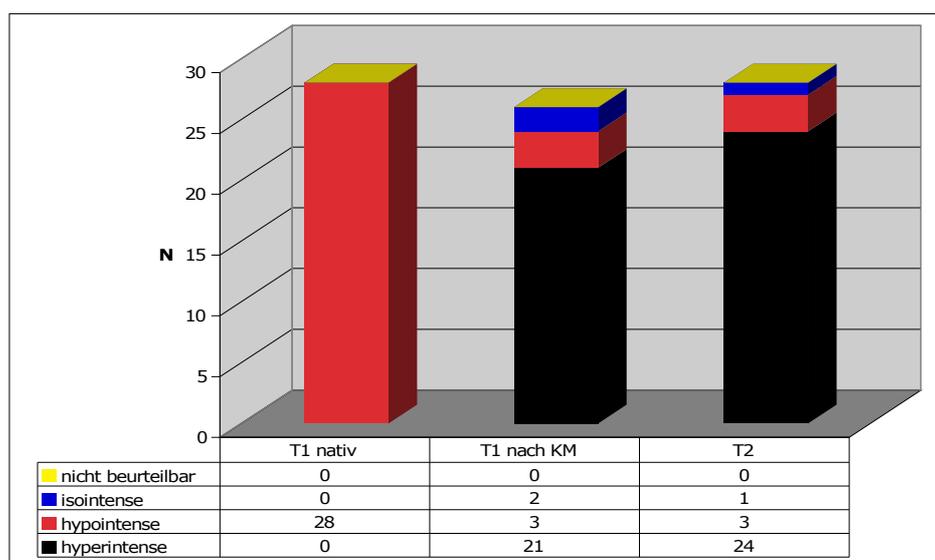


Abb. 27: Signalintensität in T1 ohne und mit KM und T2

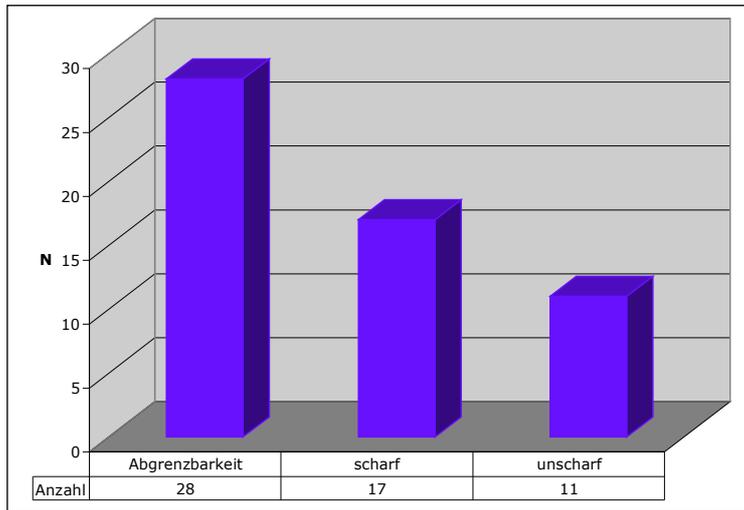


Abb. 28: Abgrenzbarkeit der Prozesse im MRT

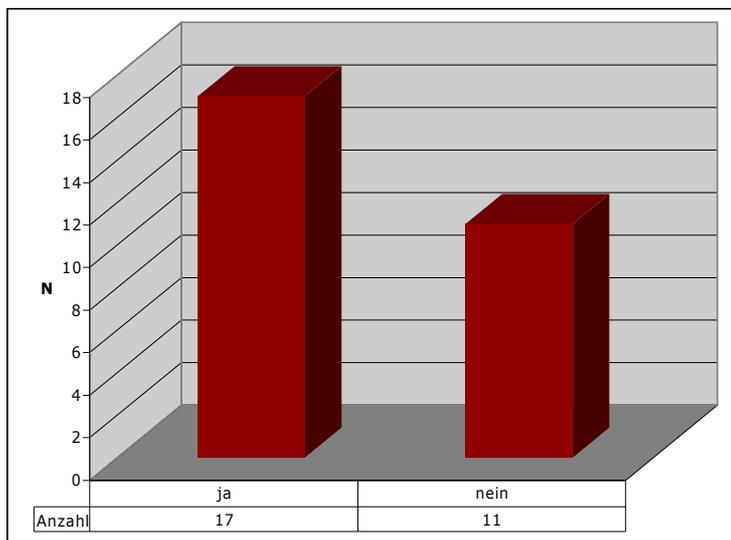


Abb. 29: Ödemdarstellung im MRT

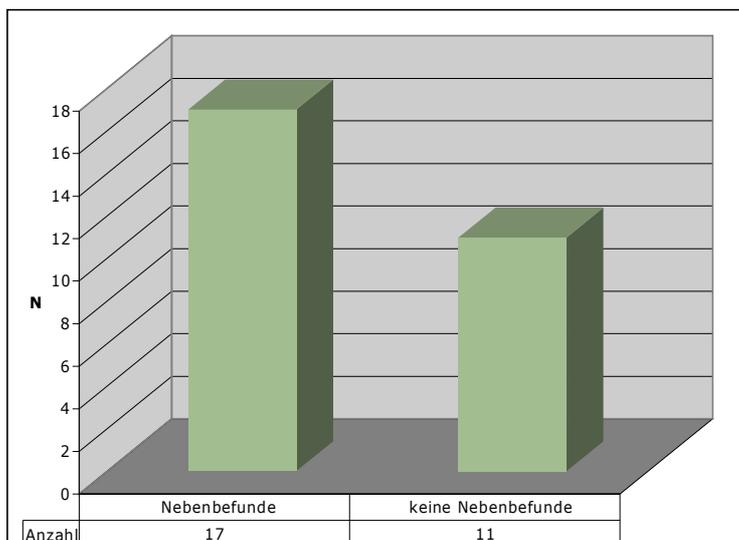


Abb. 30: andere pathologische Nebenbefunde

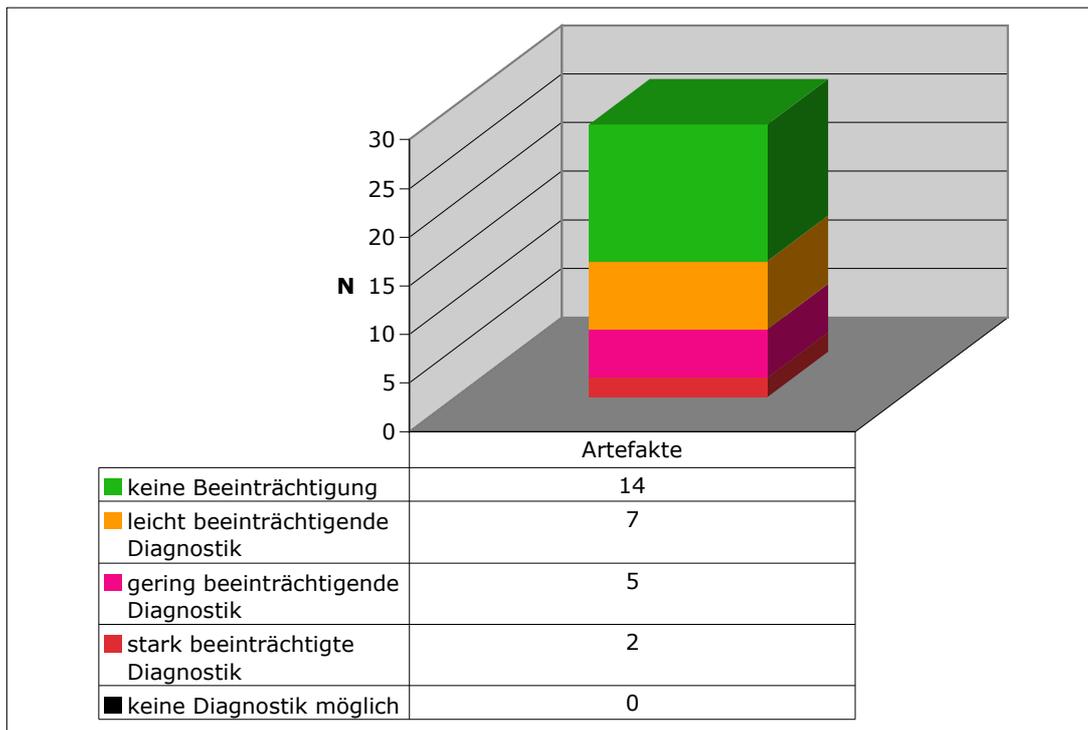


Abb. 31: Beeinträchtigung der Diagnostik

### 3.4.2. Darstellung von 3 Magnetresonanztomographien in T1 und T2 gewichteten Bilder

#### Patient Nr. 17, MRT:

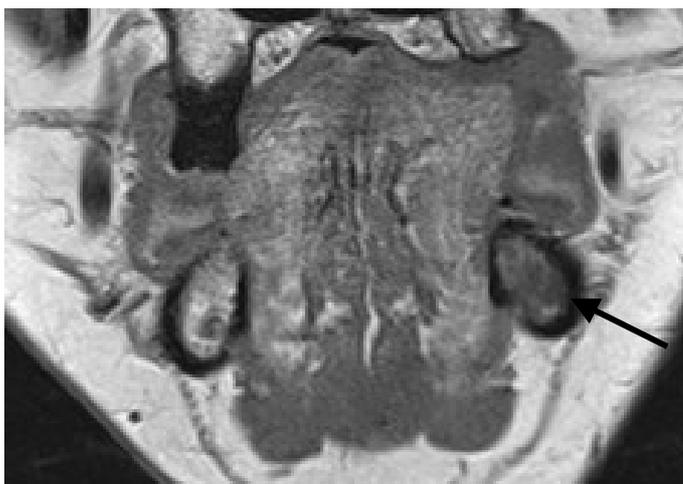


Abb. 32: Magnetresonanztomographie: T1-gewichtetes Bild vor Kontrastmittelgabe, hypointenses Signal im linken Unterkiefer Regio 036

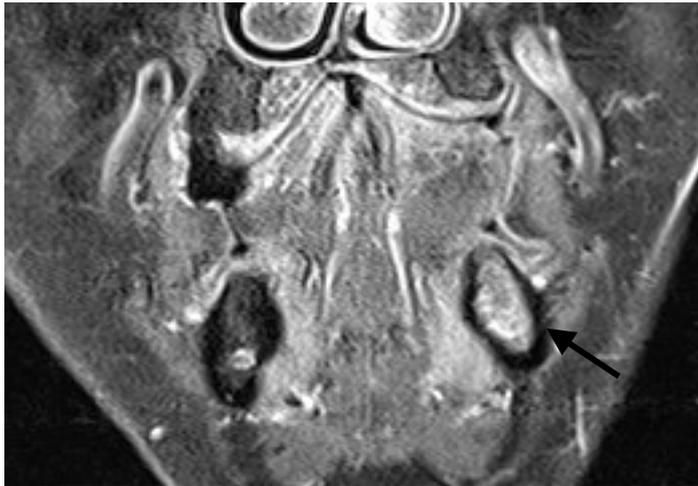


Abb. 33: Magnetresonanztomographie: T1-gewichtetes Bild nach Kontrastmittelgabe, hyperintenses Signal im linken Unterkiefer Regio 036

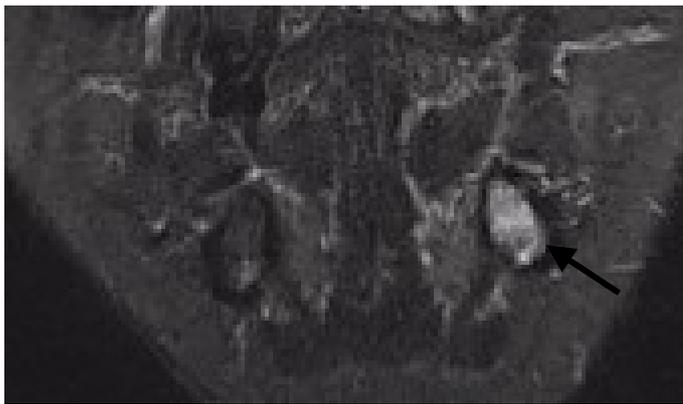


Abb. 34: Magnetresonanztomographie: T2- gewichtetes Bild, hyperintenses Signal im linken Unterkiefer Regio 036

**Patient Nr. 19, MRT:**



Abb. 35: Magnetresonanztomographie: T1-gewichtetes Bild, hypointenses Signal der Nekrose im rechten Unterkiefer Regio 045-048, Patient lehnte die Gabe von Kontrastmittel ab

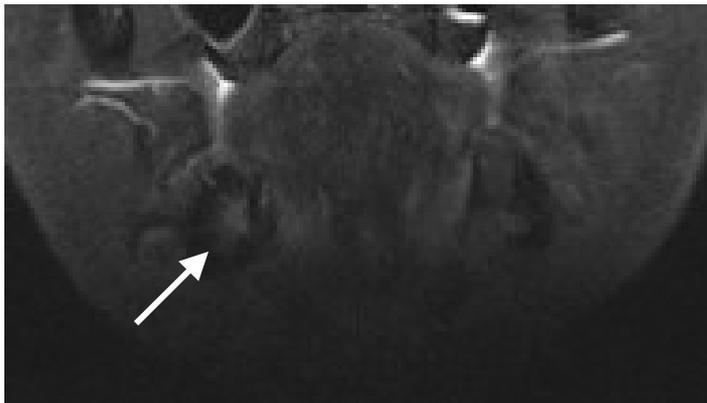


Abb. 36: Magnetresonanztomographie: T2-gewichtetes Bild, hyperintenses Signal der Nekrose im rechten Unterkiefer Regio 045-048

**Patient Nr. 8, MRT:**

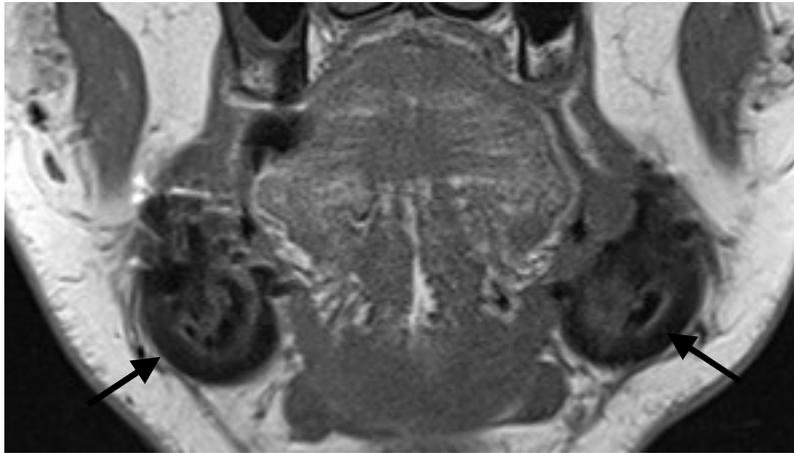


Abb.36: Magnetresonanztomographie T1-gewichtet,  
hypointenses Signal der Nekrose im gesamten Unterkiefer

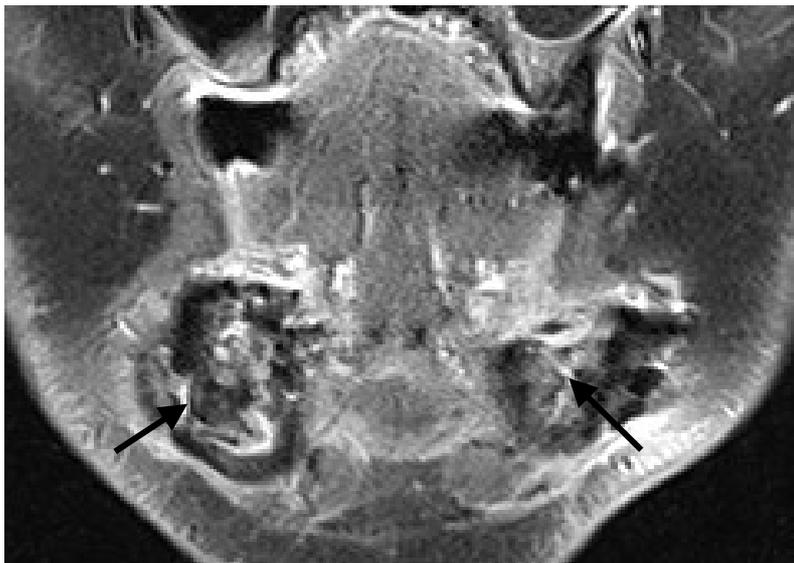


Abb. 37: Magnetresonanztomographie: T1-gewichtetes Bild nach Kontrastmittelgabe,  
hyperintenses Signal im gesamten Unterkiefer

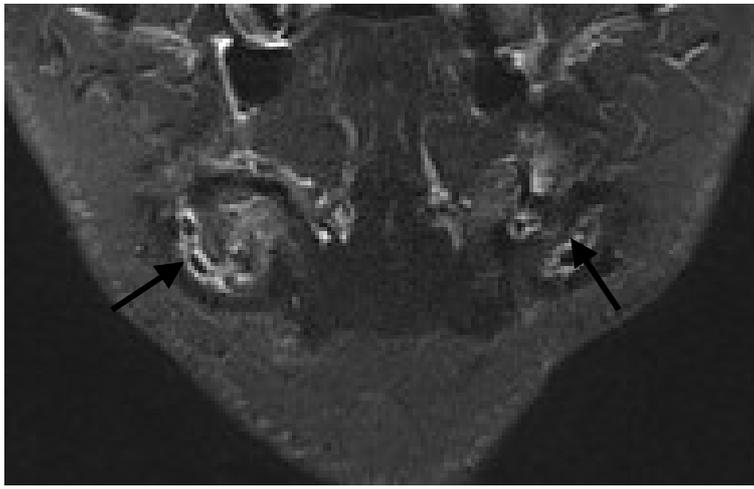


Abb. 38: Magnetresonanztomographie: T2-gewichtetes Bild, hyperintensives Signal mit hypointensem Signal im Knochen, double line sign der Nekrose im gesamten Unterkiefer

### **3.5.1. Vergleich der Diagnostik:**

Aus technischen Gründen unterscheiden sich die Diagnoseverfahren, wie in der Einleitung beschrieben, in ihrem Ortsauflösungsverfahren erheblich. Bei der Szintigraphie konnte die genaue Lokalisation der Nekrosen teilweise nur ungenau bestimmt werden. Ein direkter Vergleich der exakten Regionen, laut dem internationalen Zahnschema, zwischen dem MRT, der Röntgendiagnostik und der Szintigraphie wurde hierdurch in einzelnen Fällen erschwert.

In 15 Fällen wurde der Ort der Nekrose von allen vier Diagnoseverfahren übereinstimmend dargestellt. Hier stimmten sowohl der klinische Befund, das Orthopantomogramm, die Magnetresonanztomographie und die Skelettszintigraphie überein.

In 14 Fällen zeigten 3 der 4 beschriebenen Verfahren übereinstimmende Ergebnisse. In einem Fall ergab der klinische Befund ein anderes Ergebnis als die übrigen diagnostischen Verfahren. Die Magnetresonanztomographie zeigte in 2 Fällen andere Ergebnisse als die übrigen Verfahren, für die Skelettszintigraphie wurde dies in 4 Fällen beschrieben. In 7 Fällen wies das Orthopantomogramm andere Befunde als die übrigen Methoden auf.

In 3 Fällen ergaben jeweils zwei Verfahren das gleiche Ergebnis. MRT und Szintigramm in einem und MRT und OPTG in 2 Fällen.

Beim direkten Vergleich der diagnostischen Verfahren untereinander, ergaben sich folgende Übereinstimmungen mit dem MRT:

In 26 Fällen stimmten MRT und klinischer Befund überein, in 24 Fällen MRT und Szintigraphie und in 22 Fällen MRT und OPTG.

Beim Vergleich zwischen Skelettszintigraphie und Klinik ergaben sich 24 Übereinstimmungen und beim Vergleich zwischen OPTG und Skelettszintigraphie 18. Der Vergleich zwischen OPTG und Klinik ergab in 21 Fällen übereinstimmende Befunde.

## **Diskussion:**

### **4.1. Epidemiologie:**

Die Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrose ist eine relativ seltene Erkrankung, die sich im klinischen Alltag in den letzten Jahren zunehmend gezeigt hat. Die Schlagwortsuche nach Bisphosphonaten, Kiefernekrose und Kiefer ergeben eine stetig wachsende Anzahl von Publikationen. Dies spiegelt die zunehmende Inzidenz und den Forschungsbedarf dieser Thematik wieder.

Ziel dieser Studie ist es den Stellenwert der verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten in ihrer Validität zu ermitteln.

### **4.2. Klinik:**

Die klinische Untersuchung ergab in 12 Fällen einen positiven Nachweis von Pus.

Bei weiterer Progression der Erkrankung kam es in unserer Studie zusätzlich zu Fistelbildungen. Das Vorliegen von Fistelbildung wurde kürzlich von Mawardi et al. als typisches Frühsymptom einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beschrieben [29]. Bemerkenswert ist, dass alle Patienten über eine deutliche Besserung nach einer antibiotischen Therapie berichteten. Die Schmerzen und das klinische Erscheinungsbild, über das die Patienten zuvor geklagt hatten, waren

rückläufig. Die Verbesserung des Zustands würde sich mit der Vermutung vereinen lassen, dass ein Faktor der multifaktoriellen Pathogenese der ONJ sich zum Teil durch eine lokale bakterielle Entzündung erklären lässt. Pusbildung und die Entwicklung von Fistelgängen bei chronischen Krankheitsverläufen würden diese Hypothese unterstreichen und sind ein Zeichen für bereits klinisch vorangeschrittene Prozesse. Die damit verbundenen Stoffwechselveränderungen wie erhöhte Gefäßpermeabilität, Hyperperfusion und letztlich Ödembildung lassen sich sowohl mit Hilfe des MRT als auch der Skelettszintigraphie in beginnenden Stadien bestätigen.

In der Studie kam es bei 71,4% der Patienten zu Nekrosen im Unter-, bei 25% zu Nekrosen im Ober- und bei 3,6% zu Nekrosen im Unter- und Oberkiefer. Diese Verteilungshäufigkeit (1:4) wurde auch schon in anderen Studien beschrieben [41, 42].

In 96,4% der Fälle war es möglich, eine oder mehrere zahnärztliche Interventionen in unmittelbarem zeitlichen und regionalen Zusammenhang mit der Entstehung der Nekrose zu bringen. Hier standen vor allem Zahnextraktionen und schlecht sitzender Zahnersatz im Vordergrund.

Bei dem vorgestellten OPTG (Abb. 16) handelte es sich um einen Patienten bei dem während der BP-Therapie mehrere, teils chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden. Gegenstand seiner Behandlung waren eine Wurzelkanalbehandlung, eine Parodontalbehandlung, eine Zahnextraktion und eine Implantation. Anschließend entwickelte der Patient noch eine Prothesenstomatitis. Bei keinem anderen Fall ist ein so ausgeprägtes Vollbild der Nekrose im OPTG sichtbar gewesen.

Eine Korrelation zwischen dem Setzen einer Wundfläche im Kieferknochen und der Entwicklung einer ONJ wird diskutiert. Fraglich ist jedoch, ob die Größe der Wundfläche einen entscheidenden Faktor für die Entstehung darstellt. Wundheilungsstörungen, die auf Grund des verminderten Remodellings und der beeinträchtigten Immunabwehr entstehen, ermöglichen eine längere Exposition des Knochens zur stark pathogenen Mundflora. Die anti-angiogenetische Potenz des Bisphosphonats und die Stärke der Immunsuppression scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen.

Bisphosphonate sind, wie bereits erwähnt, Strukturanaloga der Pyrophosphate mit starker Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens. Sie sind gegenüber der sauren

Hydrolyse stabil, lagern sich in hohen Konzentrationen an die Oberfläche des Knochens an und sorgen durch den bereits im Einleitungsteil beschriebenen Mechanismus für eine drastische Veränderung des Knochenstoffwechsels. Die Halbwertszeit der BP im Knochen beträgt viele Jahre, wohingegen die Halbwertszeit im Blut bei wenigen Stunden liegt. Die lange Bindung an den Knochen erklärt die lange Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe. Besonders sind hier die intravenös applizierten Bisphosphonate zu nennen. Diese haben auf Grund ihrer hohen Serumkonzentration ein stärkeres Wirkungsspektrum als die oral verabreichten Bisphosphate.

So wurden bis jetzt weniger Fälle einer ONJ dokumentiert, bei der die Patienten ein oral verabreichtes BP zur Behandlung einer Osteoporose oder eines Morbus Paget erhielten [1, 19, 41, 43, 44].

Bei bereits manifester Nekrose erwies sich die klinische Untersuchung als die Methode mit der geringsten Anzahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass der positive Nachweis einer Osteonekrose bei einem Patienten mit asymptomatischer Nekrose erst im Anschluss an einen positiven skelettszintigraphischen Befund während einer der Routineuntersuchungen zum Ausschluss von Metastasenrezidiven gestellt werden konnte.

### **4.3. Skelettszintigraphie:**

Die Skelettszintigraphie stimmte in 89,3% der Fälle mit der klinischen Diagnose einer ONJ überein.

Die Skelettszintigraphie dient dem Nachweis erhöhter Stoffwechselaktivität.

Ist eine entzündliche Veränderung im Kieferknochen vorhanden, so wird sich an dieser Stelle der radioaktive Tracer vermehrt anreichern. Ob es sich bei dieser Mehranreicherung um eine ONJ, eine Metastase oder beispielsweise ein Trauma mit anschließenden reparativen Vorgängen handelt, kann nicht differenziert werden. Die Differenzialdiagnostik ergibt sich aus klinischem Befund und weiterführender Diagnostik. Eine genauere Lokalisation der Mehranreicherung kann besser durch ein zusätzliches SPECT bestimmt werden.

Der Stellenwert der Skelettszintigraphie liegt in der Möglichkeit, bereits gering erhöhte Stoffwechselprozesse nachzuweisen. Die hohe Sensitivität dieser Diagnostik erlaubt es, frühe subklinische Erkrankungen des Knochenstoffwechsels zu erkennen.

Sie kann beispielsweise bei Osteomyelitis und Osteonekrose im Vergleich zu

herkömmlichen Röntgenbildern, bei denen erst nach deutlichem Mineralverlust von 40 bis 50% Veränderungen in der Knochenstruktur nachgewiesen werden können, schon früher den beginnenden Prozess veranschaulichen.

Ein Screening bei Patienten während oder nach einer BP-Therapie, wie von Chiandussi et al. (2006) empfohlen wird, könnte frühzeitige Veränderungen, die sich noch nicht deutlich im Weich- und Hartgewebe manifestiert haben, am ehesten mit Hilfe der Szintigraphie diagnostizieren lassen.

Der Vorteil liegt im Stellen einer frühzeitigen Verdachtsdiagnose, bevor morphologische Veränderungen eintreten.

Es sei in diesem Zusammenhang erneut auf den Patienten verwiesen (Patient Nr. 17), der nach auffälligem skelettszintigraphischem Befund die klinisch bestätigte Diagnose der ONJ erhielt.

Die in anderer Literatur beschriebenen falsch negativen skelettszintigraphischen Befunde konnten anhand unserer 28 Patientenfälle nicht nachvollzogen werden. Ein Grund hierfür hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Krankheitsverläufe in anderen Studien weniger stark fortgeschritten waren. Die Anreicherung des radioaktiven Isotops findet in stoffwechselaktiven Gebieten des Knochens statt. Dies bedeutet, dass sich zu Beginn einer Nekrosenentwicklung der Tracer auch im Zentrum anreichert, wohingegen sich die Anreicherung in einer fortgeschrittenen Nekrose vornehmlich im Randbereich darstellt, also dort, wo noch Gefäße und Zellen eine Osteoblastenrestfunktion zulassen.

Durch regelmäßige prophylaktische Kontrolluntersuchungen wäre es möglich, eine frühzeitige Diagnostik zu erheben und den Therapieverlauf begünstigend zu beeinflussen. Dies könnte im Beseitigen der Ursachen liegen, wie beispielsweise dem Entfernen von Druckstellen, aber auch durch frühzeitige antibiotische Therapien, um die Progression der Erkrankung einzudämmen [27].

In der Studie konnten 13 weitere Mehranreicherungen in den untersuchten Kiefern nachgewiesen werden, die nicht mit anderen diagnostischen Mitteln übereinstimmten.

#### **4.4. Orthopantomogramm:**

Im direkten Vergleich zwischen dem Orthopantomogramm und der Szintigraphie

stimmen in 65% der Fälle die Befunde überein.

Das OPTG erlaubt einen schnellen Überblick über die knöchernen anatomischen Strukturen. Jedoch erscheinen Auffälligkeiten erst nach deutlicher Progression der Nekrose. Am häufigsten konnten sklerotische Veränderungen nachgewiesen werden, bei denen die Prozesse fast immer gut und nur in Einzelfällen unscharf abgrenzbar waren.

Die in 2009 publizierte Arbeit von Arce K, Assael LA, Weissman JL und Markiewicz der American Association of oral and Maxillofacial Surgeons: „Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of jaws“ beschreibt diese Hinweise ebenfalls. Möglicherweise könnten es Zeichen früherer Erkrankungsstadien sein.

Die radiologische Diagnostik bei bereits stark vorangeschrittenen Krankheitsverlauf wurde bereits im Ergebnisteil OPTG besonders eindrucksvoll dargestellt. Hier kam es zu starken generalisierten sklerotischen Verdichtungen, die von massiven osteolytischen Prozessen mit Sequesterbildung begleitet waren. Bei derart vorangeschrittenem Krankheitsverlauf erscheinen die Veränderungen auf der konventionellen Röntgenaufnahme besonders ausgeprägt.

Sind Krankheitsverläufe weniger stark ausgeprägt, war es in vielen Fällen früher nekrotischer Ereignisse deutlich schwieriger, diese mittels OPTG zu diagnostizieren.

Eine verdickte Lamina dura wurde in 46,4% der Fälle beschrieben. Jedoch ist dieses Kriterium nur bei Patienten, die noch einen Restzahnbestand haben oder leere Extraktionsalveolen aufweisen, möglich. Auf Grund des erhöhten Altersdurchschnitts der Patienten und der damit teilweise verbundenen Zahnlosigkeit ist eine Verdickung der Lamina dura als Kriterium zur radiologischen Diagnostik in vielen Fällen nicht mehr auswertbar.

Eine Erklärung für die verdickte Lamina dura wäre in den gesteigerten Stoffwechselprozessen post extractionem oder bei verstärkter parodontaler Belastung zu sehen. Die anschließend erhöhte Turnover Rate des parodontalen Ligaments bei zeitnaher Gabe von BP fördert die Anreicherung der BP durch die erhöhte lokale Knochenstoffwechselaktivität in diesen Regionen. Bei 14 Patienten waren Extraktionsalveolen im OPTG beschrieben, von denen 13 eine Nekrose in der gleichen Region entwickelten. Als bildgebendes Verfahren kann das OPTG im Zusammenhang mit der ONJ erste Anzeichen auf die Erkrankung liefern. Diese sind vor allem in den beschriebenen morphologischen Veränderungen zu suchen. Das Augenmerk sei hier vor allem auf sklerotische Veränderungen gerichtet.

Zur Definition der genauen Ausdehnung und zur Frühdiagnostik ist das OPTG

infolge häufiger falsch positiver Befunde nur eingeschränkt empfehlenswert. Das standardmäßige Anfertigen von OPTGs wie es in den meisten Praxen üblich ist, kann erste Hinweise auf eine mögliche Nekrose geben. Es sollte jedoch nicht zum Ausschluss der Erkrankung dienen, sondern gegebenenfalls Anlass zur weiteren Diagnostik sein.

#### **4.5. Magnetresonanztomographie:**

Das MRT erwies sich in unserer Studie zur Diagnostik der ONJ, neben der Klinik, als sensitivstes Verfahren. Bei allen untersuchten Patienten war es möglich, eine Nekrose nachzuweisen. Der MRT-Befund stimmte in 93% mit der Klinik überein. Durch die Darstellung der Weichteilprozesse wie Ödembildung, Veränderungen im Knochenmark, Eiterhöhlen und Lymphadenopathien, erweist sich dieses Verfahren als besonders aufschlussreich. In 61% wurden zusätzliche pathologische Auffälligkeiten beschrieben. In 27% der Fälle konnten die zusätzlichen Veränderungen nur im MRT dargestellt werden.

Bei allen Untersuchungen konnte in T1-gewichteten Bildern ein hypointenses Signal im Bereich der Nekrose beschrieben werden. Beobachtet wurde dies auch schon in der Studie von Garcia- Ferrer et al. (2008) [40].

Die T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittelinfusion wurde in 80,8% als hyper-, in 11,6% als hypo- und in 7,6% als isointenses Signal beschrieben. In T-2 gewichteten Bildern wurde in 85,7% ein hyper-, in 10,7% ein hypo- und in 3,6% ein isointenses Signal befundet. Ein vitaler Markraum des Kieferknochens wird durch ein hyperintenses Signal in T1- und T2- gewichteten Bildern dargestellt.

Eine bestehende Nekrose wird durch eine Signalminderung bei umgebender gürtelförmiger Signalverstärkung in T-1 gewichteten Bilder beschrieben.

Bei seit langer Zeit frei liegendem Knochen zeigt sich in der Nähe der Expositionsstelle eine verringerte Signalstärke in T-1 und T-2 gewichteten Bildern [27].

Die Signalminderung in der Spongiosa mit hyperintensem gürtelförmigem Signal im Randbereich beschreibt die morphologisch entzündlich bedingten Veränderungen der Knochenstruktur.

Durch die Ausbildung der Nekrose kommt es zu einer Sklerosierung des Knochens, wie dies auch im OPTG sichtbar ist. Das übliche Fettsignal im Markraum der Spongiosa wird durch das entzündungsbedingte Ödem verändert. Ist die Nekrose bereits weit fortgeschritten und zentrale Anteile devital, verändert sich das Signal im inneren bei T1-gewichteten Bildern zu hypointens bis signalfrei.

Ausschließlich der Randbereich, welcher noch Immunreaktion zeigt, erscheint hyperintens.

Die Zell- und Gefäßfreiheit, gekennzeichnet durch die leeren Osteozytenhöhlen und die Sklerosierungen, sind für die Darstellung der Nekrose verantwortlich. Sie führen zu einer verminderten Anzahl von freien Wasserstoffionen und somit zu einem hypointensen Signal in T1.

Die Randbereiche können durch den entzündlichen Vorgang stärker vaskularisiert sein. Eine Erhöhung des intravasalen Drucks sowie die bereits beschriebene Veränderung der Gefäßpermeabilität führen zu Anreicherung von Flüssigkeit und Ödembildung.

Mit Hilfe des MRT ist es möglich, genaue Angaben über die Ausdehnung der Nekrose zu machen. In unseren Untersuchungen waren im MRT im Vergleich zur Skelettszintigraphie die stoffwechselbedingten Gewebsveränderungen bei bereits manifester Nekrose besser lokalisier- und abgrenzbar.

Im Vergleich zum OPTG ist die Sensitivität und Spezifität im MRT höher und es können zusätzliche Angaben über Weichgewebe getroffen werden. Dies erscheint besonders im Hinblick auf die zur Zeit noch unklare Pathogenese ein wichtiger Faktor zu sein. Bei der ONJ handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen mit entzündlichen Begleitreaktionen im Weichgewebe, die nur im MRT nachzuweisen sind. Die im folgenden diskutierten Hypothesen zum entzündlichen Geschehen ließen sich sowohl durch das MRT, das Skelettszintigramm als auch durch osteolytische Prozesse im OPTG nachweisen.

#### **4.6. Rolle der Bisphosphonate bei der Entwicklung von ONJ:**

Bei zahnärztlichen Interventionen mit Beteiligung des Kieferknochens kommt es zu einer gesteigerten Stoffwechselaktivität durch reparative und regenerative Prozesse im Gewebe. Diese sind mit einem erhöhten lokalen Knochenstoffwechsel und teilweise

mit verstärkter Durchblutung und Perfusion des Gewebes assoziiert. Bei alleiniger Intervention am Zahn, z.B. einer einfachen Kariesbehandlung erfolgt im Regelfall keine Irritation des Kieferknochens.

Wird zu diesem Zeitpunkt ein BP verabreicht, sammelt sich dieses in höheren Konzentrationen im entsprechenden Knochengewebe an. Dies kann zu einer lokalen Übersuppression der Osteoklastenaktivität führen und nötige Reparaturvorgänge verhindern.

Auffällig ist, dass alle Patienten, die im Zusammenhang mit dieser Studie stehen, mindestens zu einem Zeitpunkt ein hochpotentes intravenös verabreichtes Bisphosphonat erhielten. Wie bereits in vielen anderen Studien veröffentlicht, scheint es einen klaren Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit, sprich der Potenz des BP, der Dosierung, der Applikationsform und der Entwicklung einer Nekrose zu geben. Die Serumkonzentration scheint hier eine entscheidende Rolle zu spielen. So berichtete beispielsweise Anant Krishnan et al. in der Studie „Imaging and Findings of ONJ with Emphasis on Early MRI Findings“ über das gehäufte Auftreten der Nekrose bei Patienten die Zolendronat oder Pamidronat erhalten hatten [38].

#### **4.7. Pathogenese:**

Aktuell ist die Pathogenese der ONJ nicht vollständig geklärt. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur ONJ führen sind Gegenstand aktueller Diskussionen.

Unsere Hypothese befasst sich mit der Vermutung, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Durch die beschriebene Wirkungsweise der BP kommt es zu einer lokalen Übersuppression der Osteoklastenfunktion. Hierdurch wird das physiologische Remodeling des gesunden Knochenstoffwechsels, wie dies beispielsweise bei Mikrotraumen der Fall ist, reduziert. Erschwerend steht den physiologischen Heilungsprozessen auch der antiangiogenetische Effekt dieser Medikamentengruppe gegenüber. Im Zusammenhang mit immunsuppressiver Therapie wie Chemotherapie oder Therapie durch Glucocorticosteroide liegt die Vermutung nahe, dass dies auch zu einer verminderten Abwehrlage der sonst so effektiven Mundflora beiträgt.

Die menschliche Mundhöhle unterliegt sowohl anatomischen als auch physiologischen Besonderheiten. Der Verbund zwischen Zähnen und Knochen besteht sowohl aus dem dentogingivalen als auch dem dentoalveolären Faserapparat.

Wie auch die Epitheldeckendicke, so ist auch dieser Verbund an seiner dicksten Stelle nicht breiter als ca. 2mm und unterliegt erheblichen Belastungen, die nicht selten zu Mikrotraumen und damit verbundenen Epitheldeckendefekten führen. Die Kieferknochen sind die einzigen knöchernen Strukturen im Körper, die in unmittelbarer Nähe zu einem stark pathogenen Milieu liegen und von diesem nur durch eine sehr dünne Epitheldecke bzw. dem parodontalen Faserapparat getrennt sind.

Bei einer entzündlichen Reaktion der Gingiva, welche durch Mikroorganismen hervorgerufen wird, erfolgt eine Vasodilatation und eine damit einhergehende erhöhte Endotheldurchlässigkeit, die nicht nur eine Leukozytenwanderung in den perivaskulären Raum, sondern auch ein Eindringen von Bakterien aus dem extravaskulären Raum in das Gefäßsystem und in den Knochen ermöglicht [1, 30].

Hierdurch wird es für Mikroorganismen möglich, über Epitheldeckendefekte in den darunter liegenden Knochen einzudringen.

Ereignisse wie eine Zahnextraktion, Wurzelkanalbehandlungen, Implantationen, parodontologische Entzündungen und Epitheldeckendefekte durch schlecht sitzenden Zahnersatz führen zu einer verstärkten Keimverschleppung in den angrenzenden Knochen. Diese, zum großen Teil durch zahnärztliche Interventionen herbeigeführten Oberflächenverletzungen wurden bereits in anderen Studien beschrieben [10, 27, 28, 40, 44].

Durch die ausgeprägte Suppression der reparativen Funktionen von Osteoklasten kommt es zu einer antikatabolen Wirkung und die Reparatur von osteogenen Defekten wird nahezu unterbunden.

Dies würde bedeuten, dass eine Keiminvansion in die knöchernen Struktur bei geschwächtem Immunsystem in Zusammenhang mit der BP-Therapie einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung, nämlich der Ausbildung einer Osteomyelitis, nehmen würde.

#### **4.8. Biopsien:**

Bei 7 von 28 Patienten wurden Biopsien entnommen und bakteriologisch untersucht.

In allen Fällen wurden Mikroorganismen nachgewiesen, speziell Aktinomyces. Dies legt den Verdacht auf eine regelmäßige bakterielle Besiedlung nekrotischer Anteile nahe. Bei Entnahme der Biopsie muss durch das Setzen einer Wundfläche mit einer verstärkten Progression der Erkrankung gerechnet werden.

Die Entnahme hängt also in erster Linie mit der Indikationsstellung zur Dekortikation bzw. einer Sequestrotomie der nekrotischen Anteile zusammen oder um eine Metastase auszuschließen.

Alle in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Charite durchgeführten Biopsien wurden in Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff zur Dekortikation oder Sequestrotomie durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurde eine Metastase nachgewiesen.

Einige Autoren, insbesondere aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum, empfehlen weitgehend konservative Therapie-Schemata, die langzeitige Antibiotikagaben, lokal desinfizierende Spülungen und lediglich oberflächliche Kürettagen beinhalten [32] obwohl unter dieser Therapie nur selten eine Abheilung erreicht werden kann [33]. Im Unterschied dazu favorisieren zahlreiche neuere Arbeiten eine chirurgische Intervention [34, 35, 36, 37], wobei nach präoperativer antibiotischer Therapie eine Entfernung des gesamten nekrotischen Knochens mit anschließender plastischer Deckung sowie postoperativer antibiotischer Therapie empfohlen wird [37].

Ein wesentliches Problem dieses Vorgehens besteht in der intraoperativen Visualisierung und Unterscheidung von vitalem und nekrotischem Knochen.

Die Therapie soll auf die Lebensqualität des Patienten ausgerichtet werden. Falls es sich um eine palliative Therapie handelt, steht die Beschwerdefreiheit des Patienten im Vordergrund. Hieraus ergibt sich die geringe Anzahl der für die Studie zur Verfügung stehenden Biopsien.

#### **4.9. Schlussfolgerungen:**

In 53,6% der Patienten führten die drei diagnostischen Verfahren zu einem übereinstimmenden Befund.

Der klinische Befund bei der Kieferosteonekrose unter Übersuppression des Remodelings liefert die weitgehendsten Informationen. Es handelt sich dann allerdings um eine bereits manifeste Erkrankung, bei der sich in unserer Studie am häufigsten exponierter Knochen und Pusbildung zeigte.

Auch unter unauffälliger Schleimhaut kann nekrotischer Knochen sitzen. Daher erfasst der klinische Befund zwar den Situs, aber nicht das ganze Ausmaß der Nekrose. Es sind alle drei diagnostischen Verfahren notwendig, um die Ausdehnung komplett präoperativ zu erfassen.

Unter den diagnostischen Verfahren liefert das MRT die weitgehendsten Befunde, da es alle entzündlichen Bereiche erfasst.

Schon bei beginnenden Nekrosen konnten entzündliche Weichgewebsreaktionen nachgewiesen werden. Die genaue Ausdehnung der Nekrose konnte durch das MRT am deutlichsten beurteilt werden.

Um am Knochen eine frühzeitige Veränderung entzündlicher Genese mit bereits eingetretenem vermehrtem lokalen Knochenstoffwechsel darzustellen, erwies sich die Skelettszintigraphie als besonders hilfreich. In der Mineralisationsphase waren bei allen Patienten Mehranreicherungen nachweisbar.

Die Erkennung von Frühstadien ist von besonderer Bedeutung, da bei früher Intervention günstigere Heilungsaussichten bestehen und die resultierenden knöchernen Defekte weniger ausgeprägt sind als bei der Therapie von Spätstadien.

Differentialdiagnostisch muss bei Patienten, die Bisphosphonate auf Grund einer malignen Grunderkrankungen erhalten, generell an das Vorliegen einer Metastasierung gedacht werden [29, 30].

Die oft in der Zahnarztpraxis angefertigten Orthopantomogramme erwiesen sich in unserer Studie häufig falsch negativ. Die Befunde variieren stark nach Ausprägungsgrad der Nekrose. Das häufigste Merkmal zur Diagnostik wurde als eine gut abgrenzbare sklerotische Veränderung des Knochen beschrieben. Bei allen Patienten, bei denen zuvor eine Zahnextraktion stattgefunden hatte, waren nicht heilende Extraktionsalveolen nachweisbar. Die genaue Lokalisation der Nekrose war nur bedingt möglich und bezog sich ausschließlich auf Veränderungen im Knochen.

Reaktionen die regelmäßig bei ONJ auftreten, sind im Röntgenbild nicht immer differenzierbar.

Abschließend kann festgestellt werden, dass keines der angewendeten Verfahren zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung ein 100%iges Ergebnis zum Nachweis der Nekrose bietet. Um eine frühe Diagnostik zu ermöglichen, sollte bei Patienten, die eine intravenöse Applikationen von Aminobisphosphonaten erhalten, bei klinischem Verdacht eine prophylaktische Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Diese sollte

durch eine Magnetresonanztomographie unterstützt werden, um Weichgewebsreaktionen und die Begrenzung des Prozess im Knochen zu beurteilen. Das OPTG kann über das Ausmaß der knöchernen Destruktionen einen wichtigen diagnostischen Beitrag liefern, sollte aber nicht mehr als Primärdiagnostik eingestuft werden.

## **5. Zusammenfassung:**

Bisphosphonate sind Arzneistoffe, die auf Grund ihrer starken Osteoklastenhemmung zur Behandlung von Osteoporose, Hyperkalziämien, Morbus Paget, Multiplen Myelom und Tumorerkrankungen mit Knochenmetastasen vermehrt eingesetzt werden.

Speziell Aminobisphosphonate, die monatlich in höheren Dosen intravenös verabreicht werden, stehen im Verdacht, über ein multifaktorielles Geschehen Auslöser der Osteonekrosen des Kiefers zu sein.

Da es noch keinen anerkannten Goldstandard zur Diagnostik der ONJ gibt, war es Ziel dieser Studie verschiedene diagnostische Verfahren in ihrer Wertigkeit zu validieren. Die in der Klinik angewendeten Verfahren wurden verglichen, um einen begünstigenden Einfluss auf die Therapie nehmen zu können. Dieser ist stark vom Therapiezeitpunkt abhängig.

28 Patienten verschiedenen Alters, Geschlechts, Grunderkrankung und sozialem Hintergrund wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten haben über einen Zeitraum von mind. 6 Monaten bis zu 7 Jahren regelmäßige intravenöse Amino-BP appliziert bekommen und daraufhin eine klinisch gesicherte Kiefernekrose entwickelt. Keiner der Patienten war im Kopf- oder Halsbereich bestrahlt worden. Von jedem der Patienten wurde aus klinischer Indikation ein Orthopantomogramm, eine Ganzkörper Skelettszintigraphie und eine Magnetresonanztomographie präoperativ angefertigt. Die Patienten wurden nach einem standardisierten Fragebogen, der aus dem deutschen Kiefernekroseregister stammt, befragt. Die Daten wurden im Anschluss mit der Krankenakte (MKG-Akte) verglichen.

Die klinische Diagnostik ergab, dass es in 96,4% der Fälle zu einer Exposition des Kieferknochens kam, die mit Pusbildung (43%) und späterer Fistelbildung (14%)

assoziiert war. Die deutliche, sowohl klinische als auch subjektive Verbesserung der Beschwerden bei einer antibiotischen Therapie bestärkt die Hypothese, dass es sich bei der ONJ um ein multifaktorielles Geschehen mit bakterieller Besiedlung des Kieferknochens - eine Osteomyelitis - handelt.

In 96% der Fälle war es möglich die Entstehung der Nekrose in einen zeitlichen Zusammenhang mit einer zahnärztlichen Intervention am Kieferknochen zu bringen.

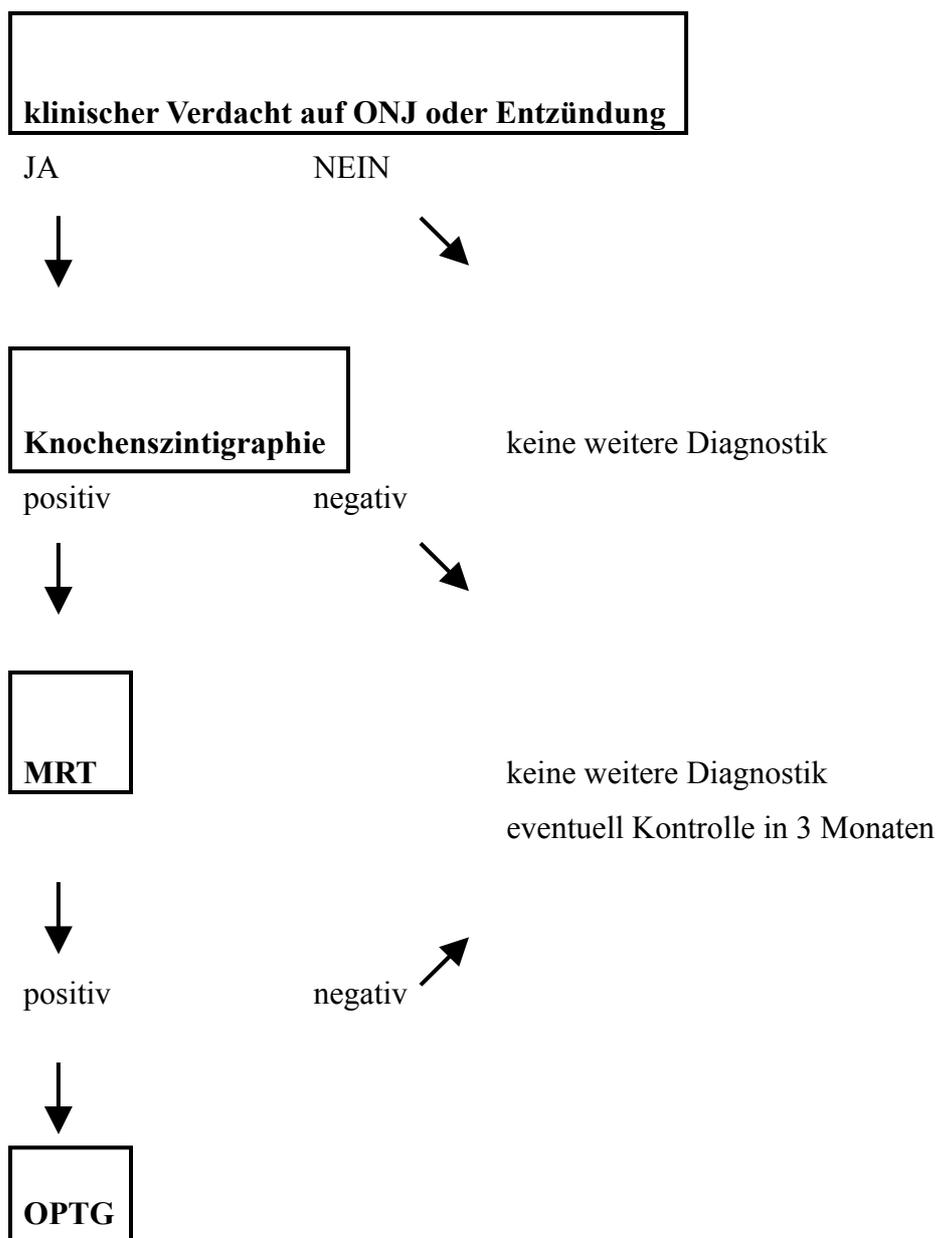
Typische radiologische Befunde im OPTG waren Sklerosen, persistierende Extraktionsalveolen und osteolytische Prozesse der Kieferknochen. Jedoch stellte sich das OPTG in 25% der Fälle als falsch negativ heraus.

Die Skelettszintigraphie wies bei allen Patienten in der Mineralisationsphase eine Anreicherung im Kieferknochen auf. Sie wird bei klinischem Verdacht standardmäßig zum Ausschluss von Metastasen bei entsprechenden Grunderkrankungen verwendet. Es war sogar in einem Fall möglich, die klinisch asymptomatische Nekrose nach einem positiven szintigraphischen Befund zu bestätigen. Es handelt sich bei der Szintigraphie um ein Verfahren, das durch seine Sensitivität einen begünstigenden Verlauf auf die Therapie der ONJ zulässt.

Wir empfehlen bei allen Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben an einer ONJ zu erkranken, ein diagnostisches Stufenprogramm, wie unten dargestellt.

Mit der MRT konnte bei allen Patienten die Diagnose ONJ gestellt werden.

## 6. Diagnostisches Stufenprogramm (nach Felsenberg und Wolf) :



zur OP-Planung und Basisdarstellung präoperativ

### Intraoperativ:

- schonende und vollständige Entfernung der Knochennekrose, Weichteildeckung mit speicheldichtem Verschluss
- zwei Tage präoperativ Antibiose beginnen und für drei Wochen postoperativ durchführen

### **histologische Untersuchung:**

-immer histologische Untersuchung des entfernten Materials zur Differentialdiagnose einer Metastasierung oder Manifestierung eines multiplen Myeloms

## **7. Literaturverzeichnis:**

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research, Bisphosphonat-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone an Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91
2. Carter GD, Goss AN: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 2003 Dec;48(4):268
3. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7
4. Migliorati CA: Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4253-4
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May;62(5):527-34
6. Carter G, Goss AN, Doecke C: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. *Med J Aust.* 2005 Apr 18;182(8):413-5
7. Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten im Kieferbereich. *Zahnäztl Mittl* 19, 2004 Okt 1; 50-54
8. Melo MD, Obeid G: Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc.* 2005 Feb;71(2):111-3
9. Purcell PM, Boyd IW: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 2005 Apr 18;182(8):417-8
10. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Mundlos S, Fratzl P: Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(46): A-3078 / B-2681 / C-2572
11. Giraud E, Inoue M, Hanahan D: An aminobisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impaircervical carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2004; 114(5): 623–33
12. Ledoux D, Hamma-Kourbali Y, Di Benedetto M, Foucault-Bertaud A, Oudar O, SainteCatherine O, Lecouvey M, Kraemer M: A new dimethyl ester bisphosphonate inhibits angiogenesis and growth of human epidermoid carcinoma xenograft in nude mice. *Anticancer Drugs* 2006;17(4): 479–85
13. Santini D, Caraglia M, Vincenzi B, Holen I, Scarpa S, Budillon A, Tonini G, Mechanisms of disease: Preclinical reports of antineoplastic synergistic action of bisphosphonates. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006; 3(6): 325–38

14. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, Grilli C, Virzi V, Gasparro S, Rocci L, Tonini G: Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25(3): 144–51
15. Grötz KA, Diel IJ: Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. Fortbildungsreihe Supportivetherapie, Folge 38
16. Grötz KA, Kreusch T: Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde(DGZMK), der Arbeitsgemeinschaft (AG) für Kieferchirurgie und der deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie (DGMKG), DZZ 60 2006 Okt.
17. Fleisch H: Bisphosphonates In Bone Disease. From the laboratory to the patient. 4. Auflage, Academic Press Inc, 2000 Sep 30
18. Hoefert S, Eufinger H: Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005, 9:233–238
19. R. Bartl: Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. Tumorzentrum München, 2001
20. Horn F, Lindenmeier G, Moc I: Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2005 Sep.
21. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC: Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Suppl Cancer* 2000 88, 1961-1978
22. Fröhlich M: Die Bisphosphonattherapie als mögliche Ursache für Kiefernekrosen. *Ärzteblatt Sachsen*, 2007 Feb.
23. Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O: Nuklearmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001
24. Feld M: Akute Engpässe in der Nuklearmedizin. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008; 105(37)
25. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? 4th ed. Springer Verlag, New York, 2003
26. Lechner G, Breitenseher M: Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. Verlag Wilhelm Maudrich, 2003
27. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR: Imaging Findings in Bisphosphonat-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):75-84
28. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R: Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonat-associated osteonecrosis of the jaws.

29. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB: Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;67(3):593-601
30. Vincent B: Sur un signe precoce de certaines osteites du maxillaire inferieur de terminant par necrose. *Rev Trimestr Suisse d' odontol,* 6: 148-163
31. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7
32. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C: Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct;104(4):473-7
33. Stanton DC, Balasanian E: Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases, *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5):943-50
34. Carlson ER, Basile JD: The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):85-95
35. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, Weitz J, Otto S, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Kolk A: Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for the osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;68(1):125-9
36. Otto S, Hafner S, Grötz KA: The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;67(3):589-92
37. Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N: Imaging Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Emphasis on Early Magnetic Resonance Imaging Findings. *Comput Assist Tomogr.* 2009 Mar-Apr;33(2):298-304
38. Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM: Bacteria in asymptomatic human subjects. *Arch Oral Biol.* 1977;22(2):91-8
39. Nord CE, Heimdahl A: Cardiovascular infection: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis. *J Clin Periodontol.* 1990 Aug;17(7 ( Pt 2)):494-6
40. García-Ferrer L, Bagán JV, Martínez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, García R, Jiménez-Soriano Y, Hervas V: MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Apr;190(4):949-55
41. Wass JA, Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI

spectrum of findings in 32 patients. Clin Radiol. 2008 Jan;63(1):78-9. Epub 2007 Oct 22

42. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadjii P: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. Breast. 2009 Aug;18(4):213-7. Epub 2009 Aug 3

43. Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G: Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Sep;17(9):896-903

44. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D: Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Mar;136(3):363-70. Epub 2009 Aug 22

## **8. Lebenslauf:**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **9. Erklärung:**

„Ich, Marius Karl Wolf, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Diagnostik zum vermehrten lokoregionären Knochenstoffwechsel bei der Osteonekrose des Kiefers

selbst verfaßt, und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.“

## **10. Danksagung:**

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg und Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bodo Hoffmeister für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Betreuung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt PD Dr. med. Bernd Frericks, der mir ebenfalls immer wieder beratend und hilfsbereit zur Seite stand.

Des weiteren Danke ich den Gutachtern, der jeweiligen Fachrichtungen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

- Dr. med Michael Bäder
- Prof. Dr. med. W. Brenner
- Dr. med. Gerit Planitzer
- PD Dr. med. Bernd Frericks
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Jürgen Wolf
- PD Dr. med. Zarko Grozdanovic
- Dr. Dr . J. Ervens

Danke, den Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie besonders Frau Bold, die organisatorisches Talent bei der Vergabe der MRT- Termine an den Tag gelegt hat.

Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Abteilung für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie für die Überweisung der Patienten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die immer fortwährende Unterstützung auf meinem Lebensweg danken.