Aus dem Institut für Pathologie
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Andreas Rosenwald

Histomorphologische Charakteristika klinisch gesicherter Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Svenja Maria Dax
aus Dinkelsbühl

Würzburg, September 2009

Referent: Prof. Dr. Andreas Rosenwald

Korreferent: Prof. Dr. Stefan Gattenlöhner

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2009

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Gewidmet meiner Familie.

“Was ist das Schwerste von allem?
Was dir das Leichteste dünket:
Mit den Augen zu sehen,
Was vor den Augen dir liegt.”

Goethe

Man sieht nur so viel, wie man weiß!

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung **1**

2. Material und Methoden **6**

2.1 Klinische Stichproben 6

2.2 Histologische Schnitte 7

2.3 Histologische Auswertung 7

2.4 Elektronenmikroskop 8

2.5 Mirax Midi von Zeiss 8

2.6 Statistik 8

3. Ergebnisse **10**

3.1 Klinische Stichproben 10

3.1.1 Patienten 10

3.1.2 Kontrollgruppe „gesunder Knochen“ 13

3.2 Klinisches Erscheinungsbild der Kiefernekrosen 13

3.3 Histomorphologische Charakteristika im Lichtmikroskop 14

3.3.1 Statistisch-deskriptive Auswertung 14

3.3.2 Inferenzstatistische Auswertung 16

3.4 Elektronenmikroskopische Auswertung 19

4. Diskussion **20**

5. Zusammenfassung **30**

Abkürzungen 32

Literaturverzeichnis 33

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

Bisphosphonate (BIS) wurden bereits vor 100 Jahren in Deutschland synthetisiert. Bevor man ihre therapeutische Wirkung entdeckte, fanden sie unter anderem als Waschmittelzusätze Verwendung. Vor 30 Jahren kamen sie erstmals in der Orthopädie zur Behandlung von Knochenerkrankungen zum Einsatz. Seitdem unterlagen Bisphosphonate einer intensiven Weiterentwicklung, so dass heute ein breites Anwendungsgebiet dieser Substanzgruppe in der Osteologie, Onkologie und Hämatologie besteht. Als Medikament werden Bisphosphonate vor allem bei Osteoporose, ossär metastasierenden Tumorerkrankungen wie Prostata- und Mammakarzinomen, Plasmozytomen oder auch Morbus Paget eingesetzt und sind in der Lage, osteolytische Skelettdestruktionen zu verhindern bzw. hinauszuzögern [1]. Außerdem ist bekannt, dass bei Tumorerkrankungen ein direkter wachstums-verzögernder Effekt auftritt.

Bisphosphonate sind Analoga des physiologisch vorkommenden Diphosphats. Der zentrale Sauerstoff der P-O-P-Bindung ist hier jedoch durch Kohlenstoff ersetzt (Abb. 1), so dass eine P-C-P-Bindung resultiert, die sich völlig resistent gegenüber enzymatischer Spaltung und saurer Hydrolyse im Körper zeigt [2]. Durch Substitution der anderen beiden Bindungspartner des Kohlenstoffes (R_1, R_2) ist es möglich, verschiedene Bisphosphonate herzustellen. Chemisch lassen sich diese in vier Präparatgruppen einteilen, die in Tabelle 1 gezeigt sind. Die Vertreter der ersten Generation enthielten noch einfache Seitenketten ohne Stickstoffatom (Etidronat, Clodronat). Zu den Weiterentwicklungen gehörte zunächst die Einführung eines Stickstoffatoms (Pamidronat, Alendronat) sowie später einer stickstoffhaltigen Ringstruktur in die Seitenkette (Risedronat). Mit dem neuesten Bisphosphonat (Zoledronat) steht der erste Vertreter einer dritten Generation zur Verfügung. Er enthält in der Seitenkette eine

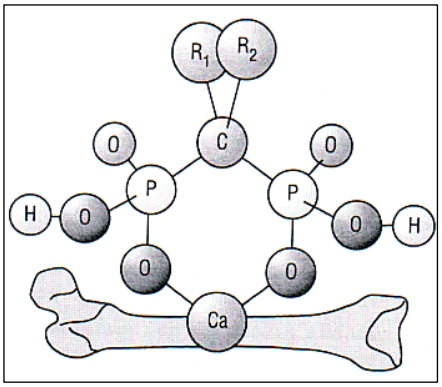

Abbildung 1: Molekulare Struktur der BIS nach Bartl, 2001

Ringstruktur mit zwei Stickstoffatomen. Chemische Änderungen optimierten dabei die Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Tabelle 1: Einteilung der BIS nach ihren Seitenketten R_1 und R_2, sowie Angabe ihrer relativen Potenz (RP) [3]

Chemische Gruppe	*Substanz*	*Handelsname*	*R_1*	*R_2*	*RP*
Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (Alkylbisphosphonate)	Etidronat	Didronel®	- OH	- CH_3	1
	Clodronat	Ostac®	- Cl	- Cl	10
Aminobisphosphonate	Pamidronat	Aredia®	- OH	- CH_2-CH_2-NH_2	100
	Alendronat	Fosamax®	- OH	- CH_2-CH_2-CH_2-NH_2	1000
Am Stickstoff substituierte Aminobisphosphonate	Ibandronat	Bondronat®	- OH	- CH_2- NH_2- CH_3 | C_5H_{11}	10000
Bisphosphonate mit basischen, stickstoffhaltigen Heterozyklen	Risedronat	Actonel®	- OH	-CH_2-	5000
	Zoledronat	Zometa®	- OH	- CH_2-N	20000

Die therapeutisch nutzbaren Bisphosphonate werden entweder oral oder intravenös verabreicht. Aufgrund ihrer Resistenz gegenüber enzymatischer Hydrolyse werden sie vom Körper unverändert aufgenommen, abgelagert und wieder ausgeschieden [2]. Nach oraler Einnahme gelangen wegen der schlechten intestinalen Resorption nur circa 1-10% der eingenommenen Dosis ins periphere Blut, wo sie an Albumine gebunden transportiert werden. 20–50% der resorbierten Menge lagert sich auf der Oberfläche der Knochentrabekel ab, der Rest wird innerhalb eines Tages über die Niere ausgeschieden. Bei intravenöser Applikation gelangen 70% der verabreichten Dosis über den Blutweg in die Knochen, 30% werden mit dem Urin ausgeschieden [3]. Da die intravenöse Applikation im Gegensatz zur oralen rasch zu hohen Wirkspiegeln im Serum und somit zu hohen Bisphosphonat-Konzentrationen im Knochen führt, wird diese Verabreichungsform in der Onkologie bevorzugt.

Bisphosphonate lagern sich bevorzugt in den Resorptionslakunen zwischen Osteoklasten und dem arrodierten Knochen ab. Der P-C-P-Kopf dockt an den Kalziumionen auf der Knochenoberfläche an und geht mit diesen eine feste Bindung ein (Abb. 1). Bisphosphonate können dann entweder von Osteoklasten mittels Endozytose aufgenommen oder von Osteoblasten in den Knochen eingebaut werden. Die Halbwertszeit auf der Knochenoberfläche beträgt 150 bis 200 Stunden. Im Skelettknochen eingebaut verbleiben Bisphosphonate über viele Jahre – für Alendronat beispielsweise wird eine Halbwertszeit von zehn Jahren angenommen [4].

Die Hauptwirkung der Bisphosphonate besteht in der Hemmung der Osteoklasten-aktivität, sowie in der Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten, wodurch die Knochenresorption vermindert und der Knochenwiederaufbau gefördert wird. Dies führt insgesamt zu einer positiven Gewebebilanz.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Bisphosphonate auf unterschiedliche Weise Einfluss auf Osteoklasten nehmen. Auf molekularer Ebene hemmen Aminobisphosphonate die Enzyme des Mevalonsäurezyklus und damit die Synthese prenylierter und farnesylierter Proteine (z.B. Rho, Rab, Rac), was zur Apoptose der Osteoklasten führt [5]. Alkylbisphosphonate hingegen beeinflussen den Zell-metabolismus bis hin zum vorzeitigen programmierten Zelltod, indem sie in das nicht-hydrolisierbare, zytotoxisch wirkende ATP-Analog AppCC12p metabolisiert werden [6]. Bisphosphonate verkürzen jedoch nicht nur die Lebensdauer der Osteoklasten, sondern vermindern auch deren Aktivität durch Hemmung der Protonen-ATPase und der intrazellulären Enzym- und Säureproduktion. Des Weiteren bewirken Aminobisphosphonate eine Abnahme der Osteoklastenzahl, indem sie die Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzungen von Osteoklasten-vorläufern inhibieren [7]. Hinsichtlich der Osteoblasten führen Bisphosphonate zu einer Steigerung ihrer Synthese von Kollagen Typ I sowie zu einem Anstieg der Osteoblastenzahl und konsekutiv zu einer Verbreiterung der Osteoidsäume. Die Stimulation der Osteoblasten, die ihrerseits über Hemmfaktoren die osteoklastäre Knochenresorption inhibieren, wird als indirekte Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteoklasten beschrieben [3]. Der Einbau der Bisphosphonate in die Hydroxylapatit-Kristalle und Knochenmatrix hat außerdem eine verminderte Auflösbarkeit der Knochensubstanz und Veränderung des Mineralisationsprozesses zur Folge [3]. Auch

auf Tumorzellen nehmen Bisphosphonate Einfluss, indem sie deren Adhäsion an die Knochenmatrix hemmen [8], antiproliferativ durch Hemmung der intrazellulären Signaltransduktion und Induktion der Apoptose wirken, sowie die Nährstoffzufuhr der Tumorzellen aufgrund ihres antiangiogenetischen Effekts unterbrechen [9-13].

Als Nebenwirkungen werden bei oraler Gabe in 2-10% der Fälle gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Völlegefühl, Magenschmerzen, Erbrechen, Diarrhö und ulzerierende Ösophagitiden beschrieben. Bei intravenöser Applikation können grippeähnliche Symptome mit Leukozytose, Fieber und Gelenkbeschwerden auftreten. Durch Komplexbildung mit Kalziumionen im Serum kommt es bei etwa 3% der Patienten zu Hypokalzämien, die jedoch zumeist keine klinische Relevanz erlangen. Selten werden entzündliche Reaktionen am Auge wie Uveitis, Skleritis oder Konjunktivitis beobachtet, die jedoch reversibel sind. Insgesamt galten Bisphosphonate als gut verträgliche Medikamente mit nur geringen und gut kontrollierbaren Nebenwirkungen [3, 8].

Zu den genannten unerwünschten Wirkungen bei Applikation von Bisphosphonaten kamen in der zweiten Jahreshälfte 2003 erste Fallberichte, die auf eine besonders schwerwiegende Nebenwirkung aufmerksam machten. So wurde ein Zusammenhang zwischen meist ausgedehnten Osteonekrosen der Kieferknochen und Bisphosphonat-Langzeittherapie vermutet [14, 15], der gegenwärtig auf der Basis von zahlreichen Untersuchungen (meist an Patientenkollektiven mit n = 3-33) als gefestigt gilt [16-30]. Die größten Serien von Fällen wurden von Ruggiero et al. (n = 63) [31], Abu-Id et al. (n = 73) [32], Durie et al. (n = 75) [33] und Marx et al. (n = 119) [34] publiziert. Dazu kommen weitere Fallberichte [35, 36].

Von einigen Autoren wird diese Nebenwirkung bereits als „bis-phossy-jaw“ bezeichnet [37]. Als Symptome werden bei den betroffenen Patienten Zahnschmerzen und Zahnlockerungen, Foetor ex ore, Mukositis und Mukosaschwellung, rezidivierende und schlecht heilende Zahnfleischgeschwüre, Abszesse mit Fistelbildung, Hyp- oder Parästhesien der Unterlippe, Taubheits- und Schweregefühl im Kiefer, Gefühl der Größenzunahme des Kiefers und Kiefersperren in der Literatur berichtet [38, 39].Als Leitsymptom steht wie auch bei der Osteoradionekrose der langfristig freiliegende Knochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung im Vordergrund.

Die Entstehungsmechanismen der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen sind gegenwärtig noch nicht exakt geklärt. In der vorliegenden Arbeit sollen Charakteristika von klinisch-anamnestisch gesicherten Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen untersucht werden.
Dabei stellen sich folgende Fragen:

1. Existieren typische klinische Veränderungen bei den Läsionen?
2. Existieren typische histomorphologische Veränderungen, die bei der mikroskopischen Untersuchung auch ohne Kenntnis des klinischen Gesamtaspektes an eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose denken lassen?
3. Bestehen tatsächlich wie in der Literatur oft beschrieben aseptische Knochennekrosen?
4. Lässt sich eine in der Literatur diskutierte Assoziation mit vorbestehenden Zahnerkrankungen oder Infektionen (z.B. Actinomyces spp.) verifizieren?
5. Welche krankheitsbegünstigenden Faktoren lassen sich formalpathogenetisch diskutieren?

2. Material und Methoden

Die Studie wurde in einem retrospektiven Design angelegt. Nach gezielten Kriterien wurden Patienten und histologisches Untersuchungsmaterial ausgewählt.

2.1 Klinische Stichproben

Patienten

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die folgende Bedingungen erfüllten:

1. Sie mussten in der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Würzburg entweder stationär oder ambulant behandelt worden sein.
2. Anamnestische Daten der Patienten sollten zur Verfügung stehen.
3. Eine dokumentierte Bisphosphonat-Therapie mit Kiefernekrose musste in der Krankengeschichte der Patienten nachweisbar sein.
4. Eine Gewebeentnahme aus der Läsion mit histomorphologischer Aufarbeitung im Pathologischen Institut Würzburg (Diagnosekategorie „Knochennekrose“) musste erfolgt sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Kiefernekrose wie beispielsweise Strahlentherapie nach Kopf-Hals-Tumoren, Osteodestruktionen durch enossale Metastasen im Kiefer oder Immuntherapie in ihrer Krankengeschichte aufwiesen.

Die Hausärzte der ermittelten Patienten wurden angeschrieben, um Angaben zur Indikation der Verabreichung, Dauer, Dosierung und Applikationsart der Bisphosphonate zu erhalten, wenn dies den Patientenakten der Zahnklinik nicht entnommen werden konnte.

Vergleichskollektiv „gesunder Kieferknochen“

Um eine Vergleichsmöglichkeit zwischen pathologisch verändertem Knochen bei Bisphosphonat-Langzeittherapie und vitalem sowie weitgehend veränderungsfreiem Kieferknochen zu haben, wurde Knochengewebe von Patienten mit nicht

vorbehandelten Mundbodenkarzinomen untersucht, die mit einer Unterkieferteilresektion operiert wurden. Zur histologisch vergleichenden Analyse wurden nur tumorferne Abschnitte (Resektatränder) herangezogen.

2.2 Histologische Schnitte

Die Gewebeproben der Patienten wurden im Pathologischen Institut der Universität Würzburg routinemäßig aufgearbeitet. Die bereits vorhandenen Paraffinblöcke und Schnittpräparate wurden zusammengetragen, fehlende Färbung gegebenenfalls ergänzt. Bereits bei Eingang in der Pathologie war das entnommene Gewebe in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert. Dann erfolgte die Entkalkung des knöchernen Materials in EDTA. Hierfür wurden 200g Fertiggranulat Titriplex III (Firma Merck; Deutschland) mit einem Natronplätzchen (20g) und Aqua dest. (800ml) angesetzt. Der entnommene Knochen wurde für ein bis zwei Tage bei 37° C im Brutschrank entkalkt und anschließend nach Paraffineinbettung in etwa 3-5 µm dicken Schnitten auf Objektträger aufgezogen.
Es wurden folgende Färbungen angefertigt: Hämatoxylin-Eosin (H.E.) als Standardfärbung, van Gieson-Färbung (Eisenhämatoxylin / Pikrinsäure / Säurefuchsin) sowie speziellere histochemische Färbungen zur Identifikation von Actinomyces wie Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reaktion und Gramfärbung.

2.3 Histologische Auswertung

Die Schnittpräparate wurden morphologisch anhand folgender Kriterien ausgewertet:

1. Knochennekrose
2. Art der Entzündung (keine, chronisch, eitrig)
3. Anwesenheit von Actinomyces spp.
4. semiquantitative Bewertung der Actinomyces-Besiedelung
5. Epithelproliferate
6. Reaktiver Knochenumbau an den Läsionsrändern (wenn enthalten)

7. Trabekeldicke der Spongiosa

2.4 Elektronenmikroskop

Einige der Präparate wurden elektronenmikroskopisch aufgearbeitet. Verwendet wurde dabei das Elektronenmikroskop 902 von Zeiss (maximale Vergrößerung: 250000-fach). Bei den ausgewählten Präparaten wurden folgende Kriterien untersucht:

1. Unterschiede gesunder vs. betroffener Knochen
2. Vorhandensein eventueller Ablagerungen bei Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen

2.5 MIRAX MIDI von Zeiss

MIRAX MIDI ist ein digitaler Slide-Scanner, der von Zeiss für Forschung und Praxis entwickelt worden ist. Bis zu zwölf Objektträger können damit gleichzeitig eingescannt und die digitalisierten Schnitte dann analysiert werden. Die so archivierten, histologischen Daten können am Bildschirm befundet werden. Verwendung in der vorliegenden Arbeit fand das System bei der morphometrischen Analyse der unterschiedlichen Schnittpräparate. So konnten die Trabekeldicke bei gesundem vs. nekrotischem Knochen unter Bisphosphonat-Therapie, sowie die Quantifizierung des Actinomyces-Befalls mit Hilfe der Scannersoftware erfolgen. Die Trabekeldicke wurde an jeweils zehn verschiedenen, repräsentativen Stellen gemessen. Zur Ermittlung der durchschnittlichen Größe der Actinomycesdrusen wurden jeweils drei Messwerte erhoben.

2.6 Statistik

Die Auswertung der Daten zur klinischen Stichprobe erfolgte statistisch-deskriptiv. Bestimmt wurden bei den Patienten das Erkrankungsalter (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum), Geschlechtsverteilung,

Häufigkeitsverteilungen bezüglich Grunderkrankungen, Art der verabreichten Bisphosphonat-Präparate, Lokalisation der Nekrose und zahnärztliche Vorbehandlung.

Die morphometrischen Vermessungen der histologischen Präparate wurden sowohl statistisch-deskriptiv (Mittelwert, Standardabweichung der Trabekeldicke, Häufigkeitsverteilungen bezüglich Art der Entzündung, Vorhandensein von Actinomyces spp., reaktivem Knochenumbau und Epithelproliferaten) als auch inferenzstatistisch ausgewertet. Zur Frage signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Trabekeldicke zwischen gesundem Knochen und Knochen unter Bisphosphonat-Therapie wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnet. Der Zusammenhang zwischen den Variablen „zahnärztliche Vorbehandlung“ und „Art der Entzündung“ erfolgte aufgrund des Nominaldatenniveaus mit Fishers exaktem Test. Das Signifikanzniveau wurde bei den inferenzstatistischen Auswertungen auf $p = 0.05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Stichprobe

3.1.1 Patienten

Insgesamt wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1) 24 Patienten identifiziert, die in die vorliegende Arbeit aufgenommen werden konnten und deren klinische Daten im Überblick in Tabelle 2 aufgelistet sind.

Tabelle 2: Klinische Daten der BIS-Patienten (m = männlich, w = weiblich; CA = Karzinom; UK = Unterkiefer, OK = Oberkiefer; Zahnärztliche Vorbehandlung = zeitnah vorausgegangene zahnärztliche Therapie, z.B. Zahnextraktion)

Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Medikament	Grunderkrankung	Lokalisation	Zahnärztliche Vorbehandlung
1	55	w	Bondronat	Mamma-CA	UK	ja
2	65	w	Bondronat	Mamma-CA	OK	ja
3	56	w	Bondronat	Mamma-CA	UK + OK	nicht sicher bestimmbar
4	56	m	Zometa	Prostata-Ca	nicht ermittelbar	nicht sicher bestimmbar
5	87	w	Zometa	Plasmozytom	UK	ja
6	79	w	Actonel	Mamma-CA	UK	nein
7	60	w	Zometa	Mamma-CA	UK	ja
8	50	w	Zometa	Mamma-CA	OK	ja
9	67	w	Zometa	Mamma-CA	UK	nein
10	62	m	Zometa	Plasmozytom	UK	ja
11	74	m	Zometa	Plasmozytom	UK	ja
12	86	w	Zometa	Mamma-CA	UK	nicht sicher bestimmbar
13	66	w	Aredia	Plasmozytom	UK	ja
14	48	m	Aredia	Polyneuropathie	UK	nein
15	54	w	Zometa	Mamma-CA	OK	nicht sicher bestimmbar
16	55	w	Zometa	Mamma-CA	OK	nicht sicher bestimmbar
17	76	m	Zometa	Prostata-Ca	OK	ja
18	74	m	Zometa	Plasmozytom	UK	nicht sicher bestimmbar
19	62	m	nicht ermittelbar	nicht ermittelbar	nicht ermittelbar	nicht sicher bestimmbar
20	81	m	Zometa	Plasmozytom	UK	ja
21	81	w	Zometa	Plasmozytom	OK	ja
22	56	w	Bondronat	Mamma-CA	UK	ja
23	62	m	nicht ermittelbar	Plasmozytom	UK + OK	nicht sicher bestimmbar
24	72	m	nicht ermittelbar	Prostata-Ca	OK	nicht sicher bestimmbar

Bei Patient 19 ist die klinische Akte in der Zahnklinik als „nicht mehr auffindbar“ verzeichnet. Bei diesem Patienten ist lediglich die Einnahme eines Bisphosphonates gesichert, darüber hinaus waren jedoch keine weiteren Informationen eruierbar. Bei weiteren zwei Patienten (23 und 24) konnte den Unterlagen nicht entnommen werden, welches Präparat verabreicht worden war. Auch nach Anschreiben der Hausärzte konnte das entsprechende Medikament nicht ermittelt werden, da diese nicht kooperierten bzw. keine Auskunft geben konnten. Die auswärtigen zähnärztlichen Vorbehandlungen waren in neun Fällen (37,5%) den Unterlagen der Zahnklinik nicht eindeutig zu entnehmen und werden deshalb in Tabelle 2 als „nicht sicher bestimmbar“ gelistet. Nur in den Fällen, in denen ein eindeutiger zeitlicher Bezug zwischen einer Vorbehandlung und dem Auftreten einer entsprechenden Symptomatik bestand bzw. die Kiefernekrose gesichert spontan aufgetreten ist, wurden entsprechende Kodierungen (Vorbehandlung ja bzw. nein) vorgenommen.

Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter der 14 weiblichen (58,3%) und 10 männlichen (41,6%) Patienten betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Zahnklinik 66 Jahre (SD ± 11,3 Jahre; Min. = 48 Jahre; Max. = 87 Jahre).

Medikamente

Alle Patienten erhielten Aminobisphosphonate. In mehr als der Hälfte der Fälle (58,3%) handelte es sich dabei um das hochwirksame Zometa® (Zolendronat; Novartis). 16,7% der Patienten wurden mit Bondronat® (Ibandronat; Roche), 8,3% mit Aredia® (Pamidronat; Novartis) und 4,2% mit Actonel® (Risedronat; Procter&Gamble, Aventis) behandelt. Bei drei Patienten (12,5%) konnte das Präparat nicht ermittelt werden.

Grunderkrankungen

Eine Bisphosphonat-Therapie war bei 45,8% der Patienten aufgrund eines ossär metastasierenden Mamma-Karzinoms, bei 33,3% aufgrund eines Plasmozytoms/multiplen Myeloms und bei 12,5% aufgrund eines ossär metastasierenden Prostata-Karzinoms erforderlich. Bei einem Patienten wurde als

Grund eine Polyneuropathie vom Hausarzt angegeben. In einem anderen Fall konnte die Indikation nicht ermittelt werden.

Lokalisation der Kiefernekrose

Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten litten an Kiefernekrosen, die lediglich im Unterkiefer lokalisiert waren (54,2%). In 29,2% der Fälle wiesen die Patienten ausschließlich Nekrosen im Oberkiefer auf. Bei 2 Patienten (8,3%) fanden sich nekrotische Areale sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer. Bei weiteren 2 Patienten (8,3%) war der Ort der Kiefernekrose nicht mehr nachvollziehbar.

Zahnärztliche Vorbehandlung

Bei der Hälfte der Patienten (50, %) erfolgte eine zahnärztliche Behandlung vor Eintreten der Symptomatik. Dabei handelte es sich in 66,7% der Fälle um Zahnextraktionen, in 16,7% der Fälle um Anfertigung und Einsetzen einer neuen Zahnprothese, in 8,3% der Fälle um endodontische Maßnahmen und in weiteren 8,3% der Fälle um eine Implantation. Bei 12.5% der Patienten traten Beschwerden im Zusammenhang mit der Kiefernekrose spontan auf, d.h. ohne einen vorausgegangenen zahnärztlichen Eingriff. Bei 9 Patienten (37,5%) blieb unklar, ob eine zahnärztliche Vorbehandlung stattgefunden hatte oder nicht.

Tabelle 3 fasst die wesentlichen Ergebnisse bezüglich der klinischen Daten der Bisphosphonat-Patienten noch einmal zusammen.

Tabelle 3: Deskriptive Ergebnisse der klinischen Daten der BIS-Patienten (CA = Karzinom; UK = Unterkiefer, OK = Oberkiefer; GE = Grunderkrankung; VB = Vorbehandlung)

Alter in Jahren	Medikament	Grunderkrankung	Lokalisation	Vorbehandlung
M = 66,0	58,3% Zometa®	45,8% Mamma-CA	54,2% UK	50,0% VB
SD = 11, 3	16,7% Bondronat®	33,3% Plasmozytom	29,2% OK	12,5% keine VB
	8,3% Aredia®	12,5% Prostata-CA	8,3% OK und UK	
	4,2% Actonel®	4,2% andere GE		
	12,5% nicht ermittelbar	4,2% nicht ermittelbar	8,3% nicht ermittelbar	37,5% nicht sicher bestimmbar

3.1.2 Kontrollgruppe „gesunder Kieferknochen“

Das Durchschnittsalter der vier männlichen Patienten mit nicht vorbehandelten Mundbodenkarzinomen betrug zum Zeitpunkt der Resektion 54,3 Jahre (SD ± 6,4 Jahre; Min. = 45 Jahre; Max. = 65 Jahre).

3.2. Klinisches Erscheinungsbild der Kiefernekrosen

Bei den 24 untersuchten Patienten waren an klinischen Symptomen freiliegender Knochen, ulzerierende Schleimhautveränderungen, Wundheilungsstörungen nach zahnärztlichen Eingriffen, Abszessbildung, Fistelung, Parästhesien, rezidivierende bzw. zunehmende Schmerzen und gelockerte Zähne zu beobachten. Die Aufnahmen in Abbildung 2 und 3 wurden beispielhaft ausgewählt und zeigen eine typische klinische Situation. Zu sehen sind unterschiedlich groß ausgeprägte Areale freiliegenden Knochens, die zum einen im Unterkiefer (Abb. 2), der mit einer Totalprothese versorgt war, zum anderen im Oberkiefer (Abb. 3) im Bereich der teleskopierten Pfeiler, aufgetreten sind.

Abbildung 2: ausgedehntes Areal freiliegenden Knochens im unbezahnten UK (4. Quadrant), der mit einer Totalprothese versorgt war

Abbildung 3: Freiliegender Knochen und ausgeprägte Mukositis im OK im Bereich der teleskopierten Pfeiler

Die am eigenen Patientenkollektiv beobachteten Symptome besitzen jedoch keine Spezifität. Sie können im Zusammenhang mit einer Reihe anderer Erkrankungen auftreten wie beispielsweise bei Zysten, akuten Osteomyelitiden, Abszessen odontogener Ursache oder nach einer Radiatio im Kopfbereich. Eine typische Symptomatik, die zur Diagnose „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ führen könnte, besteht demnach nicht.

3.3 Histomorphologische Charakteristika im Lichtmikroskop

Alle Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchungen sind nachfolgend in den Tabellen 4 bis 7 zusammengefasst. Im Einzelnen ergab sich dabei folgendes Bild:

3.3.1 Statistisch-deskriptive Analyse

Art der Knochenveränderungen

5/24 Fälle (20,8%) zeigten eine aseptische Knochennekrose, 2/24 (8,3%) eine aseptische Knochennekrose mit teils eitriger Entzündung und 16/24 (66,7%) eine vollständige eitrig sequestrierende Osteomyelitis mit charakteristischer Vermehrung neutrophiler Granulozyten. In einem Fall bestand eine chronisch-granulierende Entzündung mit Granulationsgewebe und Lymphozyteninfiltraten.

In der aspetischen Knochennekrose fanden sich dabei stets charakteristische „Fraßspuren“ von Osteoklasten an den Spongiosabälkchen (siehe Abb.4: unscharfe wellenartige Kontur der nekrotischen Spongiosatrabekel)

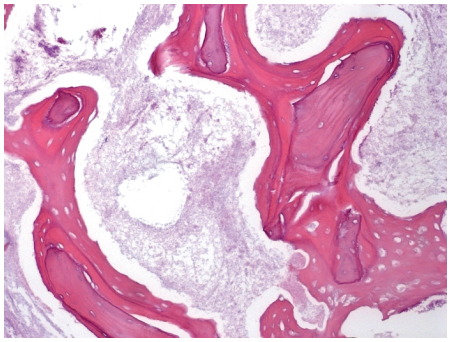

Abbildung 4: Aseptische Knochennekrose

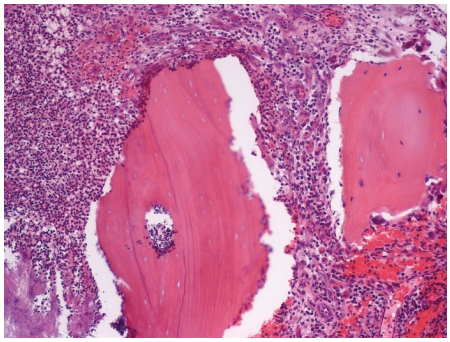

Abbildung 5: Eitrig sequestrierende Osteomyelitis mit neutrophilen Granulozyten

Actinomyces-Befall

Mit den durchgeführten spezielleren histochemischen Färbungen wie PAS-Reaktion und Gramfärbung konnte in 19 Fällen (79,2%) Actinomyces spp. identifiziert werden. Lediglich in fünf (20,8%) der untersuchten Präparate konnte kein Actinomyces spp. festgestellt werden.

Quantifizierung der Besiedelung mit Actinomyces

Da der Actinomyces-Befall sehr stark variierte, wurde eine semiquantitative Bewertung vorgenommen. Diese erfolgt mit Hilfe der zum Scannsystem Mirax Midi gehörenden Software Mirax View (Zeiss, Deutschland). Der Mittelwert der drei größten Actinomycesdrusen wurde in Mikrometern bestimmt. Die Einzeldaten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Es zeigte sich durchschnittlich ein maximaler Drusendurchmesser von 880,9 µm (SD ± 530,7 µm), wobei die Werte zwischen 2229 µm und 261 µm erheblich variierten.

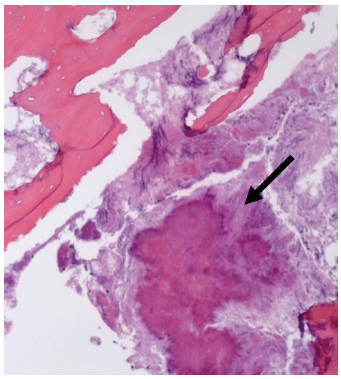

Abbildung 6: Aseptische Knochennekrose mit Actinomycesdruse

Tabelle 4: Überblick über die histomorphologischen Ergebnisse (M = Mittelwert)

Nr.	Entzündung	Actinomyces Befall	Actinomyces Quantifizierung in µm	Reaktiver Knochenumbau	Epithelproliferate
1	eitrig	ja	M = 716	nein	ja
2	eitrig	ja	M = 937	nein	nein
3	eitrig	ja	M = 406	nein	nein
4	eitrig	ja	M = 594	nein	ja
5	eitrig	nein	-	ja	nein
6	aseptisch	ja	M = 954	nein	nein
7	aseptisch	ja	M = 1026	nein	nein
8	eitrig	ja	M = 2229	nein	ja
9	aseptisch	nein	-	nein	nein
10	eitrig	ja	M = 895	nein	nein
11	eitrig	nein	-	nein	ja
12	eitrig	nein	-	ja	ja
13	eitrig	ja	M = 672	nein	ja
14	eitrig	ja	M = 1630	nein	nein
15	eitrig	ja	M = 261	nein	nein
16	eitrig	ja	M = 744	nein	ja
17	eitrig	ja	M = 743	nein	nein
18	chronisch	ja	M = 824	nein	nein
19	eitrig	ja	M = 623	ja	nein
20	aseptisch	nein	-	ja	nein
21	eitrig und aseptisch	ja	M = 393	nein	nein
22	eitrig und aseptisch	ja	M = 740	nein	nein
23	eitrig	ja	M = 269	nein	ja
24	aseptisch	ja	M = 2081	nein	nein

Reaktiver Knochenumbau

Bei 20/24 (83,3%) der untersuchten Schnittpräparate konnte kein reaktiver Knochenumbau im Bereich der Nekrosezone festgestellt werden. Hingegen waren bei vier Fällen (16,7%) deutliche Zeichen reaktiver und regeneratorischer Umbauprozesse mit Osteoblastensäumen, Knochenneubildung und osteoklastärer Resorption nachweisbar.

Epithelproliferate

Bei 8/24 (33,3%) der Fälle waren Epithelproliferationen im Bereich der Läsion zu erkennen. Diese Epithelverbände entsprachen morphologisch Äquivalenten verschleppter Gingiva oder sogenannten Malassez'schen-Epithelnestern. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zusammen.

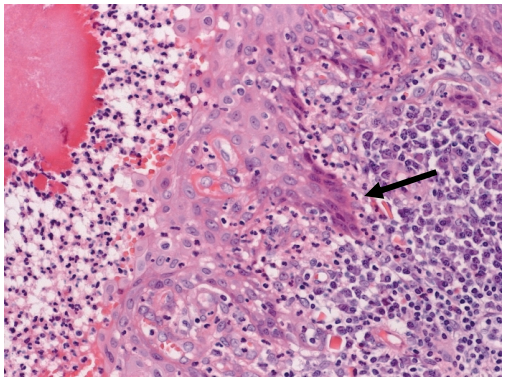

Abbildung 7: Epithelproliferationen (Mitte) bei eitriger Knochennekrose

Tabelle 5: Zusammenfassung der histomorphologischen Ergebnisse

Entzündung	Actinomyces-Befall	Reaktiver Knochen-umbau	Epithelproliferationen
66,7% eitrig	79,2% Actinomyces vor-handen	83,3% kein Umbau	66,7% keine Epithel-proliferation
20,8% aseptisch	20,9% Actinomyces nicht vorhanden	16,7% reaktiver Umbau	33,3% Epithelproliferation
8,3% aseptisch / eitrig			
4,2% chronisch			

3.3.2 Inferenzstatistische Auswertungen

Unterschiede der Trabekeldicken

Bei den 24 Fällen wurden die Trabekeldicken des spongiösen Knochens in µm vermessen. Pro Präparat wurden zehn repräsentative Messwerte bestimmt. Ebenso

erfolgte eine Vermessung der Trabekeldicken in vier Fällen der Kontrollgruppe „gesunder Kieferknochen“. Die Einzelwerte sind in Tabelle 7 für die Bisphosphonat-Patienten und in Tabelle 6 für das Vergleichskollektiv dargestellt. In der Bisphosphonat-Gruppe fand sich eine durchschnittliche Trabekeldicke von 171,8 µm (SD ± 50,5 µm). In der Kontrollgruppe ergab sich eine mittlere Trabekeldicke von 114,2 µm (SD ± 23,6 µm).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe einer Varianzanalyse mit Messwiederholung. Innersubjektfaktoren waren dabei die jeweils zehn Messwerte bezüglich der Trabekeldicken und Zwischensubjektfaktoren die Gruppen „gesunder Knochen“ vs. „Knochen unter Bisphosphonat-Therapie“. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Gruppe $F(1, 26) = 5.02$. Dies bedeutet, dass sich die Dicke der Knochentrabekel zwischen den beiden genannten Gruppen signifikant ($p < 0.04$) unterschied. Die Gruppe der Bisphosphonat-Patienten wies dabei eine Zunahme der Trabekeldicke des Knochens auf.

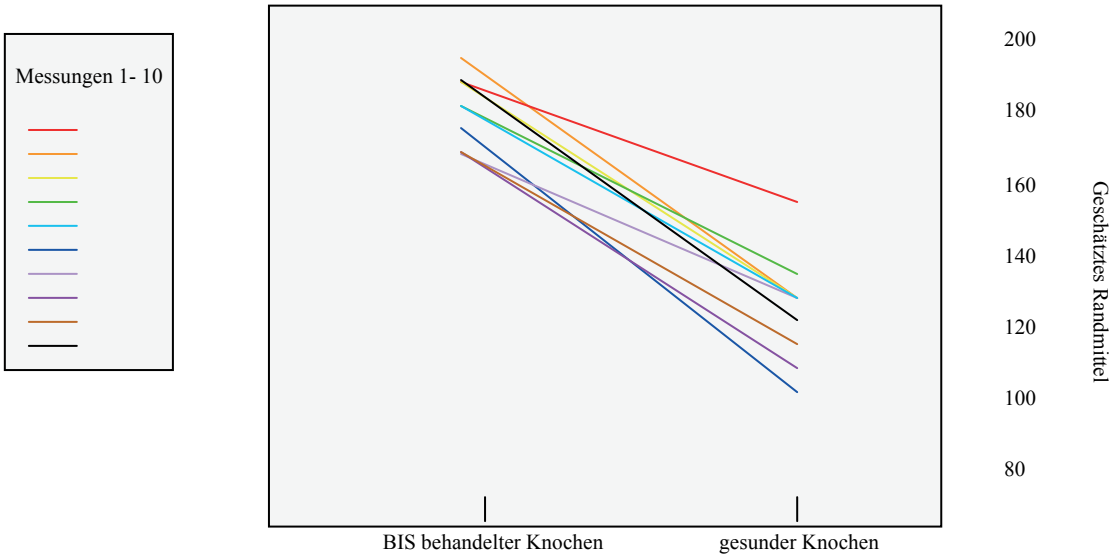

Abbildung 8: Geschätztes Randmittel für die Gruppen „gesunder Knochen“ vs. „BIS behandelter Knochen“ für die 10 Messungen

Nicht signifikant wurde hingegen der Faktor Messwerte $F(9,234) = 0.66$. Dies bedeutet, dass die jeweils zehn Messwerte innerhalb der Gruppen sich nicht signifikant voneinander unterschieden, die Messungen sich als homogen erwiesen.

Tabelle 6: Trabekeldicken in µm und berechneter Mittelwert pro Schnitt in der Kontrollgruppe (M = Mittelwert, M_{ges} = Gesamtmittelwert)

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M
1	230	120	81	100	101	113	150	117	116	113	**124,1**
2	150	101	116	129	143	171	141	142	135	143	**137,1**
3	125	85	85	173	118	89	119	124	118	102	**113,8**
4	78	97	86	81	88	116	70	25	96	81	**81,8**
M_{ges}											**114,2**

Tabelle 7: Trabekeldicken in µm und berechneter Mittelwert pro Schnitt in der BIS-Gruppe (M = Mittelwert, M_{ges} = Gesamtmittelwert)

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M
1	161	127	185	269	310	202	277	154	193	246	**212,4**
2	98	135	100	87	162	147	126	101	139	89	**118,4**
3	196	136	194	222	146	103	147	122	101	172	**153,9**
4	129	100	159	241	184	108	216	109	208	146	**160**
5	171	118	194	166	152	260	195	195	196	234	**188,1**
6	443	199	219	178	244	180	230	285	377	286	**264,1**
7	384	191	202	425	435	230	228	162	326	203	**278,6**
8	67	103	92	139	164	185	115	145	139	159	**130,8**
9	120	93	125	156	103	160	129	72	95	98	**115,1**
10	176	127	177	135	175	128	143	132	141	164	**170**
11	171	168	144	144	165	243	299	311	125	125	**148**
12	178	174	198	99	165	206	138	160	160	143	**162,1**
13	126	165	133	145	85	149	113	144	92	168	**132**
14	188	269	234	269	165	317	237	247	157	219	**230,2**
15	185	155	230	243	252	211	146	162	131	212	**192,7**
16	83	125	107	76	66	74	175	94	40	175	**101,5**
17	175	159	131	152	111	82	105	126	174	139	**135,4**
18	197	222	227	151	128	150	145	88	122	150	**158**
19	181	171	123	202	231	187	247	213	241	204	**200**
20	256	270	269	217	262	234	228	274	202	211	**242,3**
21	92	72	135	131	104	128	105	134	112	105	**111,8**
22	198	213	109	156	169	148	158	111	157	95	**151,4**
23	209	287	265	153	236	226	350	207	202	246	**238,1**
24	117	105	137	151	70	110	144	162	102	176	**127,4**
M_{ges}											**171,8**

Zusammenhang zwischen zahnärztlichem Eingriff und Art der Entzündungsreaktion

Des Weiteren sollte inferenzstatistisch der Zusammenhang zwischen den Variablen „Zahnärztliche Vorbehandlung“ und „Art der Entzündung“ mit Fishers exaktem Test untersucht werden. Aufgrund des hohen Prozentsatzes (37,5%) an nicht sicher bestimmbaren Fällen bezüglich der Variablen „zahnärztliche Vorbehandlung“ reduzierte sich die Stichprobenzahl von n = 24 auf n = 15. Dabei ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen (einseitiger Test mit der Annahme eines positiven Zusammenhangs: $p > 0.20$). Es zeigte sich jedoch, dass in 80,0% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen den beiden genannten Variablen vorlag: fand eine Vorbehandlung statt, so entwickelte sich eine eitrige Nekrose, gab es keinen zeitlichen Bezug zu einem zahnärztlichen Eingriff, so zeigte sich eine aseptische Nekrose.

3.4 Elektronenmikroskopische Auswertung

Bei ausgewählten Präparaten wurde zur vergleichenden Analyse gesunden vs. nekrotischen Knochens unter Bisphosphonat-Therapie eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt. Die Abbildungen 5 und 6 entstammen den befundeten Fällen.

In den nekrotischen Knochen fanden sich typische leere Osteozytenlakunen mit Kerntrümmern. Ablagerungen konnten hier nicht beobachtet werden. Auch fanden sich keine morphologischen Auffälligkeiten an den Knochenrändern und somit kein für die Bisphosphonat-assoziierte Nekrose spezifischer Befund.

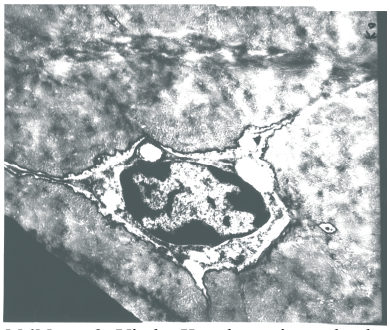

Abbildung 9: Vitaler Knochen mit regelrechtem Osteozytenkern (4400 fache Vergrößerung)

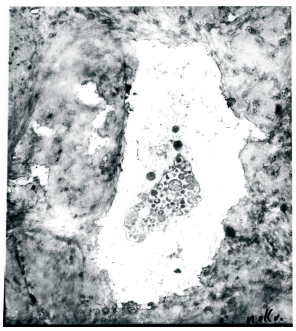

Abbildung 10: Nekrose mit Kerntrümmern in einer Osteozytenlakune (bei 4400 facher Vergrößerung)

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden histomorphologische Veränderungen in 24 Fällen klinisch gesicherter Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen untersucht. Im Vergleich zu vorausgegangenen Arbeiten handelt es sich damit bei dieser relativ seltenen, aber schweren medikamentös bedingten Komplikation um ein repräsentatives Kollektiv.

Klinisches Erscheinungsbild

Die Patienten erhielten alle Aminobisphosphonate - in mehr als der Hälfte der Fälle handelte es sich dabei um das hochwirksame Zometa® (Zolendronat; Novartis). In 91,6% der Fälle waren ossär metastasierende Malignome (Mamma- und Prostata-CAs) sowie Plasmozytome/multiple Myelome Grund der Applikation. Die hier erhobenen Daten bestätigen die vom Deutschen Zentralregister der Charité-Campus Benjamin Franklin (Berlin) 2006 veröffentlichten Zahlen [38]: in 97,6% der Fälle wurde hier als Grund der Einnahme eine maligne Grunderkrankung angegeben und es wurden bei den erfassten Fällen fast ausschließlich Aminobisphosphonate eingesetzt. Zu 69,4% handelte es sich dabei um Zometa® (Zolendronat; Novartis).

In der Literatur werden als Symptome bei den betroffenen Patienten im Zusammenhang mit Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen Zahnschmerzen und Zahnlockerungen, Foetor ex ore, Mukosits und Mukosaschwellung, rezidivierende und schlecht heilende Zahnfleischulzera, Abszesse mit Fistelbildung, Hyp- oder Parästhesien der Unterlippe, freiliegender Knochen, Taubheits- und Schweregefühl im Kiefer, Gefühl der Größenzunahme des Kiefers und Kiefersperren beschrieben [38, 39]. Im eigenen Patientenkollektiv wurden in Übereinstimmung dazu eine breite Palette an entsprechenden Symptomen beobachtet, die jedoch keine Spezifität besitzen. Auch lässt sich kein Symptombündel eruieren, anhand dessen die Diagnose „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ allein aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes möglich wäre. Der Zahnarzt ist daher nicht in der Lage, eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose aufgrund typischer klinischer Veränderungen zu diagnostizieren. Nur eine sorgfältige Anamnese kann einen entsprechenden Zusammenhang aufdecken.

Histomorphologische Charakteristika

In bisherigen Arbeiten wurden bei Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen histopathologisch nekrotische Knochenareale ohne vitale Osteozyten [42], eine erosive Oberfläche des nekrotischen Knochens [23], in unmittelbarer Nachbarschaft zu nekrotische Arealen intakte HAVERS-Systeme und neu gebildeter Knochen mit irregulärer Struktur [42], akute und chronische Entzündungszeichen mit medullärer Fibrose [39] und Bakterienkolonisationen - insbesondere das Auftreten von Actinomyces spp. [21, 36, 39] - beschrieben.

Im Gegensatz zu diesen zum Teil auf Einzellfallberichten basierenden histopathologischen Beobachtungen untersuchten erstmals Hansen et al. 2006 [28] detailliert und systematisch Schnittpräparate von acht Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen und verglichen diese mit zehn infizierten Osteoradionekrosen (IORN). In der Bisphosphonat-Gruppe fanden sie multiple, partiell konfluierende nekrotische Areale mit Resten vitalen Knochens. Entzündungsinfiltrate, bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, wurden in allen Fällen beobachtet. Der Knochen wurde von den Autoren als unscharf begrenzt mit zahlreich irregulär geformten Konturen beschrieben. Bei allen Patienten wurden Actinomyces-Kolonien gefunden – bei einem Patienten außerdem Candida spp.. Auch fanden sich bei fünf von acht Fällen (62,4%) epitheliale Proliferationen in den Markräumen. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Gruppe der IORN-Patienten, dass die nekrotischen Areale sich größer und flächiger darstellten als bei Patienten unter Bisphosphonat-Therapie. Kein Unterschied ergab sich hinsichtlich des Actinomyces-Befalls, der auch hier in allen Schnittpräparaten gefunden werden konnte. In sieben von zehn Fällen (70,0%) fanden sich in der IORN-Gruppe epitheliale Proliferationen.

In der eigenen Arbeit stellten sich die nekrotischen Areale sehr variabel hinsichtlich ihrer Ausdehnung dar: so fanden sich in einigen Präparaten lediglich partiell nekrotische Bereiche, während sich in anderen Schnitten kein vitales Knochenmaterial mehr nachweisen ließ. Dabei kann die beobachtete Variabilität aber zum Großteil auf einen „sampling error“ zurückgeführt werden, da die Materialentnahme nicht nach vorher festgelegten Standards erfolgte und somit die befundeten Präparate einen willkürlichen Ausschnitt wiedergeben.

In 66,7% der untersuchten Fälle lag eine eitrige sequestrierende Osteomyelitis und in 20,8% eine rein aseptische Nekrose vor. Zweimal fanden sich sowohl eitrige als auch aseptische Areale. Das Auftreten von einerseits aseptischen Nekrosen und andererseits eitrigen Osteomyelitiden könnte im Sinne unterschiedlicher Entstehungswege bewertet werden (siehe unten bei *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen als multifaktorielles Geschehen*).

Im Gegensatz zu Hansen et al. konnten nicht in allen untersuchten Präparaten Actinomyces spp. nachgewiesen werden. Bei fünf Patienten war keine Actinomyces-Besiedlung feststellbar. Bei den anderen 19 Patienten bestanden Actinomyces-Ansammlungen, deren Befallstärke sich als sehr unterschiedlich erwies: Größen der Actinomyces-Kolonien variierten zwischen 2229 µm und 261 µm. Somit kann die Actinomyces-Besiedelung als Epiphänomen in unterschiedlicher Stärke aufgefasst werden, das aber nicht immer auftreten muss. Das Erscheinen von Actinomyces spp., einem zur Normalflora der Mundhöhle gehörenden Keim, steht vermutlich im Zusammenhang mit der Schaffung bzw. Entstehung von entsprechenden Eintrittspforten, z.B. durch zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, dentogene Infektionen oder Epitheldefekte.

In Übereinstimmung mit der Arbeit von Hansen et al. konnten beim eigenen Patientenkollektiv ebenfalls Epithelproliferationen beobachtet werden. Seltener als bei Hansen et al. traten sie lediglich in 33,3% aller Fälle auf. Die beobachteten Proliferationen der Malassez'schen-Epithelnester lassen sich in Analogie zur Pathogenese radikulärer Zysten durch das Einwirken von Entzündungsmediatoren erklären, die sich aber nicht zwingend bei jeder Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose ausbilden müssen.

In seltenen (16,7%) Fällen konnten Zonen reaktiven Knochenumbaus festgestellt werden. Dabei handelte es sich um neu gebildeten Knochen im Rahmen einer frustranen Defektheilung/Mikrokallusbildung. Dies deutet auf eine durch Bisphosphonate gestörte Knochenregeneration hin. Die unter Bisphosphonat-Therapie beobachtete Knochennekrose stellte sich elektronenmikroskopisch uncharakteristisch dar.

Festzuhalten bleibt, dass die histopathologischen Veränderungen – wie auch die klinischen Symptome – kaum Spezifität besitzen. Somit kann der Pathologe ohne

Kenntnis des klinischen Gesamtaspektes nicht zu der Diagnose „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ gelangen.

Pathogenetische Konzepte in der Literatur

Der Entstehungsmechanismus der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen ist bislang nicht eindeutig geklärt. In der Literatur existieren einige hypothetische Erklärungsansätze, die im Folgenden betrachtet werden sollen.

Als erster Autor machte Marx 2003 [15] auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Bisphosphonat-Therapie und Kiefernekrosen aufmerksam. Er berichtete von 36 Patienten, die nach einer intravenösen Therapie entweder mit Pamidronat oder Zoledronat eine Osteonekrose des Kieferknochens entwickelt hatten. Im selben Jahr (2003) veröffentlichte Migliorati [14] eine Arbeit, in der er ebenfalls die Beobachtung schilderte, dass es bei seinem Patientenkollektiv unter Bisphosphonat-Therapie zu intraoralen Nekrosen des Kieferknochens gekommen war. Beide Autoren stellten pathogenetisch den antiangiogenetischen Effekt der Bisphosphonate in den Mittelpunkt. Ihren Überlegungen zufolge führt die Reduktion der endothelialen Zellproliferation und die Stimulierung von Apoptosereaktionen durch Bisphosphonate, die bereits in experimentellen Arbeiten von Fournier [10] und Wood [9] 2002 nachgewiesen worden waren, zu einer Störung der intraossären Angiogenese. Durch die Hemmung der Neubildung von Blutgefäßen kann es somit vor allem in stark beanspruchten Knochen wie dem Kieferknochen zu einer mangelhaften Durchblutung und konsekutiv zu einer avaskulären bzw. aseptischen Nekrose kommen.

Von anderen Autoren wird die Ursache für das Auftreten von Kiefernekrosen primär darin gesehen, dass Bisphosphonate Osteoklasten und damit den regelmäßigen Abbau alten Knochens hemmen [1]. Zwar führen sie insgesamt zu einer positiven Gewebebilanz, regulieren aber andererseits Knochenumbau- und –erneuerungsprozesse herab, so dass das Gleichgewicht der kontinuierlichen ossären Reparation gestört ist. Mikrofrakturen im stark beanspruchten Kieferknochen und andere Läsionen können so als loci minores resistentiae entstehen [7].

Hellstein et al. [37] beschreiben in ihrer Arbeit von 2005 eine mögliche Entstehungssequenz Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen, in der ebenfalls die

Störung ossärer Reparaturprozesse und zudem bakterielle Beherdungen als Kofaktoren eine zentrale Rolle spielen. Ausgangspunkt ist die Störung der Osteoblasten-Osteoklasten-Achse, in Folge derer die Aktivität der Osteoblasten in Relation zu der der Osteoklasten erhöht wird. Mit dem „Ausfall“ der Osteoklasten geht jedoch die Fähigkeit verloren, kontaminierten oder nekrotischen Knochen zu beseitigen. Bestehende parodontale, periapikale oder periradikuläre Erkrankungen, chirurgische Eingriffe, bei denen es zu einer Knochenexposition kommt, oder eine Traumatisierung der Mucosa wie beispielsweise durch Tori palatini werden zu Problembereichen, in denen die behinderte Selbstreparatur und mangelnde Anpassungsfähigkeit des Kieferknochens zum Tragen kommt. Präexistente bakterielle Infektionen, Superinfektionen oder chronische entzündliche Geschehen sind Hellstein et al. zufolge der entscheidende Kofaktor für die klinisch beobachtete Entstehung von Osteomyelitiden und führen zu einer Behinderung der periostalen und epithelialen Regeneration.

Die histopathologischen Ergebnisse der eigenen Arbeit weisen darauf hin, dass im Hinblick auf die Entstehungsmechanismen einer Bisphosphonat-asoziierten Kiefernekrose der Beeinflussung des osteoblastären-osteoklastären Gleichgewichts eine entscheidende Rolle zukommt. Anhand von morphometrischen Vermessungen konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es unter Bisphosphonat-Therapie zu einer signifikanten Zunahme der Trabekeldicke des Knochens kommt. Dies scheint offensichtlich das Resultat der hemmenden Wirkung der Bisphosphonate auf Osteoklasten und deren gleichzeitig indirekt fördernde Wirkung auf Osteoblasten zu sein. Der so sklerosierte und verdichtete Knochen erschwert demnach eine entsprechende arterielle Versorgung und damit Ernährung und Unterhaltung des Knochens. Zusammen genommen mit dem in der Literatur nachgewiesenen antiangiogenetischen Effekt, der kumulativ zu ischämischen Prozessen führt und über die ausbleibende oder verminderte Neoangiogenese wiederum die ordnungsgemäße Neubildung der Mikroarchitektur mittels Osteone verhindert, wird die resultierende Kiefernekrose leicht nachvollziehbar.

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen als multifaktorielles Geschehen

Dass Bisphosphonate zu Osteonekrosen des Kiefers führen können, gilt mittlerweile als sicher. Seit 2003 häufen sich Veröffentlichungen zu dieser ernst zu nehmenden und für

den betroffenen Patienten schwerwiegenden Nebenwirkung. Doch ist das Problem, wie Hellstein et al. [37] aufzeigen konnten, kein neues: Lorinser beschrieb bereits 1845 eine Berufserkrankung, die unter Arbeitern in Streichholz-, Feuerwerks- und Messingfabriken Anfang des 19. Jahrhunderts weit verbreitet war und deren klinisches Bild stark den heute bekannten Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen ähnelt. Diese Fabrikarbeiter waren hoch reaktivem, weißem Phosphor ausgesetzt und entwickelten in diesen präantibiotischen Zeiten nicht selten ausgedehnte Osteonekrosen der Kiefer, häufig mit Todesfolge aufgrund von Komplikationen (wahrscheinlich Sepsis) oder Suiziden [36, 37]. Die Mortalitätsrate wird auf 20% geschätzt [37]. Erst mit der Einführung des weniger reaktiven und stabilen roten Phosphors verschwand diese Arbeitsplatzbelastung und das Krankheitsbild geriet in Vergessenheit.

Die starke Parallele zu dieser Berufserkrankung des 19. Jahrhunderts spricht ebenfalls dafür, dass Bisphosphonate für das Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich verantwortlich gemacht werden können. Gegenwärtig geht man davon aus, dass das Auftreten von Kiefernekrosen dabei im wesentlichen von der Dauer der Behandlung und dem verabreichten Bisphosphonat-Präparat abhängig ist. Je länger der Behandlungszyklus bzw. je höher die Anzahl an Infusionen und je stärker die relative Wirkpotenz (siehe Tab. 1) sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Kiefernekrosen [25, 40]. Allerdings besteht in der Literatur auch weitgehend der Konsens, dass die im Zusammenhang mit Bisphosphonat-Therapie beobachteten Kiefernekrosen im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens durch eine Konstellation zusätzlicher Faktoren begünstigt werden [8, 37-39].

Dass das Zusammentreffen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung der beobachteten Osteonekrosen im Kiefer bedeutsam ist, kann aus der Überlegung abgeleitet werden, dass es sehr viele Patienten gibt, die aufgrund ihrer Osteoporose, ossär metstasierender Prostata- oder Mamma-Karzinome sowie Plasmozytome mit Bisphosphonaten behandelt werden müssen. Nur wenige dieser Patienten entwickeln jedoch eine Kiefernekrose. Laut Roter Liste 2009 sind Osteonekrosen der Kiefer eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die beispielsweise bei Zometa® (Zolendronat; Novartis) nur gelegentlich auftritt [41]. Dies bedeutet, dass bei der Verabreichung von Zometa® (Zolendronat; Novartis) in mehr als 0,1%, aber weniger als 1% der Fälle (d.h. mehr als in einem von 1000 Fällen, aber weniger als in einem von 100 Fällen) die

Entstehung von Kiefernekrosen beobachtet werden. Diese geringe Auftretenshäufigkeit spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit wieder. So konnten gerade 24 Patienten für den Zeitraum von 2004 bis Anfang des Jahres 2008 an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Würzburg mit Einzugsgebiet Unterfranken eruiert werden, die an Kiefernekrosen in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Bisphosphonat Einnahme erkrankten. Diese geringe Anzahl ist ein Indiz dafür, dass es sich bei der Entwicklung von Osteonekrosen der Kiefer um ein multifaktorielles Geschehen handeln muss, bei dem Bisphosphonate zwar eine entscheidende Rolle spielen, jedoch zusätzliche Risikofaktoren das Auftreten wahrscheinlicher machen oder beschleunigen.

Als zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung von Bisphosphonat-asoziierten Kiefernekrosen werden in der Literatur unter anderem Kopf-Hals-Strahlentherapie (radiogene Vaskulopathie mit konsekutiver Gefäßobliteration), Osteodestruktion durch enossale Metastasen im Kiefer, systemische Chemotherapie (reduzierte Immunabwehr; reduzierte Wundheilung), Kortison-Langzeittherapie (Reduktion der Immunabwehr; Induktion der Osteoblasten- und Osteozytenapoptose) und Immuntherapie diskutiert [7, 38]. Bei dem eigenen Patientenkollektiv konnten zwar zusätzliche Risikofaktoren wie Strahlentherapie nach Kopf-Hals-Tumoren, Osteodestruktionen durch enossale Metastasen im Kiefer oder Immuntherapie ausgeschlossen werden, doch ließ sich in der Krankengeschichte der meisten Patienten eine systemische Chemotherapie oder eine Kortison-Therapie finden. 12,5% der Patienten litten außerdem an Diabetes mellitus Typ II, der aufgrund der diabetischen Mikroangiopathie und einer reduzierten Immunabwehr infolge einer gestörten Granulozytenfunktion als weiterer Risikofaktor in Betracht gezogen werden muss.

Einige Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass die Kieferosteonekrosen häufig mit einem vorausgehenden zahnärztlichen Eingriff wie Zahnextraktionen oder anderen chirurgischen Eingriffen in Zusammenhang gebracht werden können [16, 29, 33, 39]. Der Risikofaktor „zahnärztlicher Eingriff“ lässt Weichteil-Knochen-Wunden entstehen, die Eintrittspforten für die in der Mundhöhle zahlreich vorhandenen Erreger darstellen. Bisphosphonate führen zum einen aufgrund der induzierten Knochensklerosierung und Antiangiogenese zu einer schlechteren Durchblutung und damit auch Abwehrlage des Knochens, zum anderen besitzen Bisphosphonate einen immunmodulatorischen Effekt,

der beispielsweise in der Auslösung einer Akuten-Phase-Reaktion mit Fieber, grippeähnlichen Symptomen und Leukozytose bei erstmaliger intravenöser Verabreichung sichtbar wird [1]. Bisphosphonate wirken auf das Monozyten-Makrophagen-System ein und besitzen einen stimulierenden Effekt auf die Zytokinproduktion [3].

Der in seiner Abwehr geschwächte Knochen scheint nicht mehr in der Lage zu sein, auf Infekte oder Traumata adäquat zu reagieren. In der eigenen Arbeit bestand in 50% der Fälle eine eindeutig zuordenbare zeitliche Beziehung zwischen dem zahnärztlichem Eingriff (zumeist Zahnextraktionen) und der Entstehung einer Kiefernekrose. Lediglich in 12,5% schien sich die Nekrose spontan zu entwickeln.

Der Versuch, inferenzstatistisch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen „zahnärztliche Vorbehandlung“ und „Art der Nekrose“ herzustellen, scheiterte wahrscheinlich aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs (n = 15). Jedoch zeichnete sich in den Daten ein deutlicher Trend ab. In 80,0% der Fälle konnte eine Übereinstimmung zwischen den Variablen „zahnärztliche Vorbehandlung“ und „Art der Nekrose“ beobachtet werden: fand eine Vorbehandlung statt, so entwickelte sich eine eitrige Entzündung und Knochennekrose, gab es keinen zeitlichen Bezug zu einem zahnärztlichen Eingriff, so zeigte sich eine aseptische Nekrose.

Die Zahlen sprechen dafür, dass ein zahnärztlicher Eingriff unter bestehender Bisphosphonat-Therapie einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Durch die iatrogen geschaffenen Eintrittspforten findet eine bakterielle Besiedlung des abwehr-geschwächten Knochens statt, was konsekutiv zu einer eitrigen Nekrose führen kann. In ähnlicher Weise sind wohl auch präexistierende, dentogene periradikuläre oder marginale Infektionen zu bewerten. Der durch Bisphosphonate in seiner Abwehr geschwächte und in seinen Selbstreparaturmechanismen gestörte Knochen wird mit derartigen Problemzonen nicht fertig, was ebenfalls zu einer Ausbreitung der Infektion führen und zum Ausgangspunkt für die Entwicklung von ausgedehnten Nekrosen werden kann. Die daraus resultierende praktische Konsequenz stellt die entsprechende Prophylaxe zur Bisphosphonat-Langzeittherapie dar. So ist ähnlich wie bei Tumorpatienten vor einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich eine gründliche Suche nach enoralen Entzündungsherden bzw. –auslösern und deren Sanierung vor Gabe der Bisphosphonate dringend angeraten, so dass unter konsekutiver Bisphosphonat-

Therapie zahnärztliche Eingriffe auf ein Minimum reduziert werden können. Außerdem sollte, wenn möglich, eine gewisse zeitliche Latenz zwischen Eingriff und Medikamentengabe bestehen.

Zusammenfassend soll hinsichtlich der Pathogenese Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen das nachfolgende Modell (Abb. 8) vorgeschlagen werden, bei dem die Störung der Osteoblasten-Osteoklasten-Achse und deren Folgen eine zentrale Rolle einnimmt und Risikofaktoren als individuell triggernde Faktoren betrachtet werden, deren Konstellation bestimmt, ob und wie schnell sich Osteonekrosen einstellen und welche Form der Nekrose (aseptisch oder eitrig) sich ausbildet.

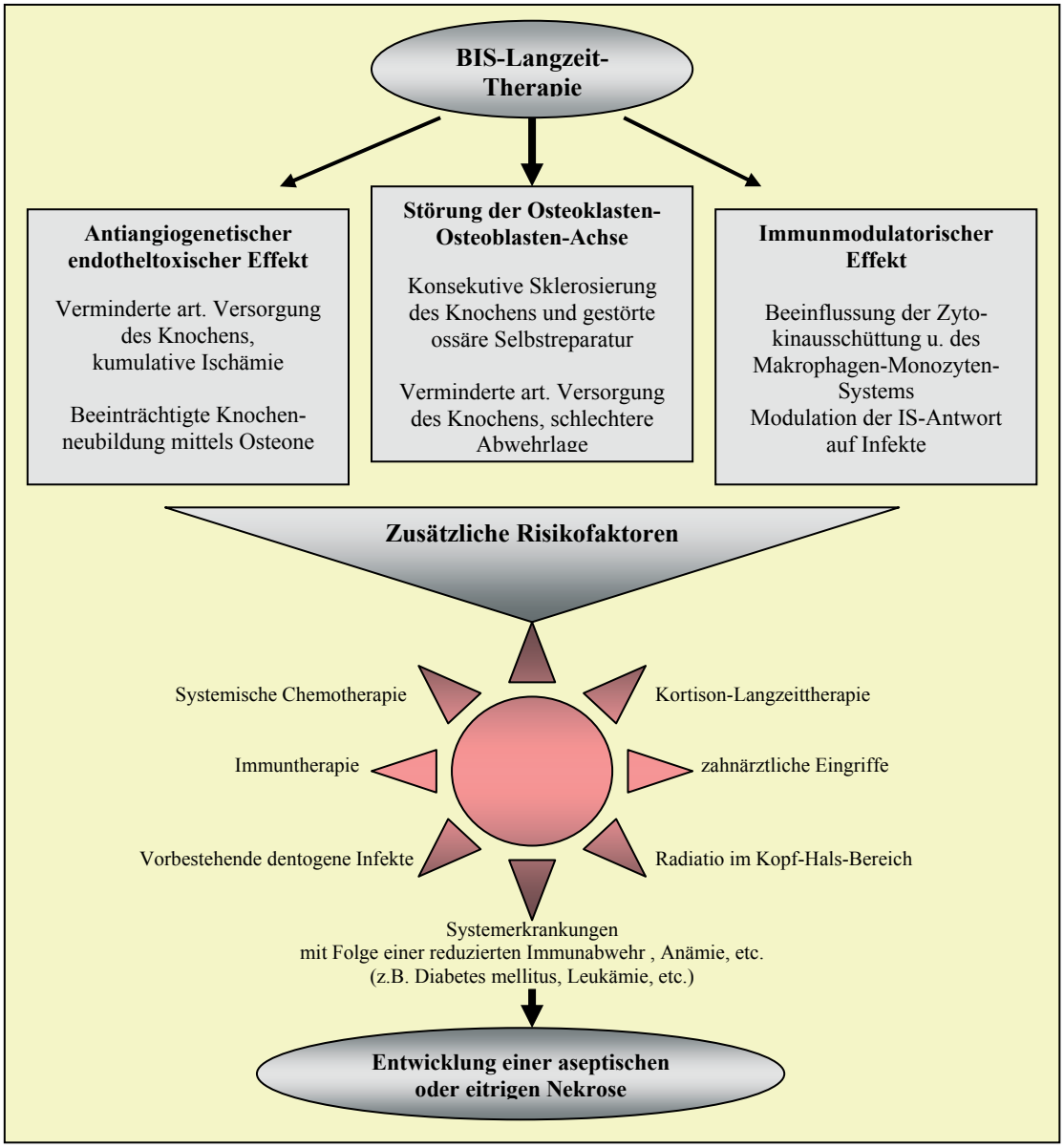

Abbildung 11: Modell zur Pathogenese Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen

Weitere Forschung zu Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen ist jedoch nötig, um noch mehr Einblicke in die komplexen pathogenetischen Mechanismen zu erhalten, so dass die bisherigen Erklärungsansätze ihren hypothetischen Charakter verlieren und das Krankheitsbild besser verstanden werden kann.

5. Zusammenfassung

Bisphosphonate finden seit mehr als 25 Jahren klinischen Einsatz. Ihre Verabreichung ist mittlerweile fester Bestandteil der medikamentösen Therapie von Osteoporose, Morbus Paget, Plasmozytomen und tumorbedingten Osteolysen. Auf eine dabei für den Patienten sehr schwerwiegende und aufgrund der Therapieresistenz oftmals schwierig zu behandelnde Nebenwirkung wurde im Jahr 2003 erstmals aufmerksam gemacht. Als sicher gilt heute, dass es unter Bisphosphonat-Therapie zu Osteonekrosen im Kieferbereich kommen kann.

In der vorliegenden Studie wurden 24 Fälle (14 Frauen, 10 Männer; Durchschnittsalter 66 Jahre) Bisphosphonat-assoziierter Kiefernekrosen untersucht. Die Patienten erhielten alle Aminobisphosphonate - in mehr als der Hälfte der Fälle handelte es sich dabei um das hochwirksame Zometa® (Zolendronat; Novartis). In 91,6% der Fälle waren ossär metastasierende Malignome (Mamma- und Prostata-CAs) sowie Plasmozytome/multiple Myelome Grund der Applikation. Klinisch waren freiliegender Knochen, ulzerierende Schleimhautveränderungen, Wundheilungsstörungen nach zahnärztlichen Eingriffen, Abszessbildung, Fistelung, Parästhesien, rezidivierende bzw. zunehmende Schmerzen und gelockerte Zähne zu beobachten. Die dabei auftretenden Symptome besitzen jedoch keine ausreichende Spezifität, so dass es dem Kliniker nur über die genaue Kenntnis der Anamnese möglich ist eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose zu diagnostizieren.

Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergaben variable Ausprägungsmuster der Nekrose. In der Mehrheit der Fälle lag dabei eine eitrige Nekrose, in 20,8% der Fälle hingegen eine aseptische Nekrose vor. In 79,2% der Fälle trat ein Actinomyces-Befall unterschiedlicher Befallsstärke auf. In 33,3% konnten Epithelproliferate und in seltenen Fällen Anzeichen eines reaktiven Knochenumbaus (16,7%) beobachtet werden. Insgesamt besitzen die histopathologischen Veränderungen wenig Spezifität, so dass der Pathologe ohne Kenntnis des klinischen Gesamtaspektes nicht eindeutig eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose diagnostizieren kann und zur Diagnose klinisch-anamnestische Daten und histologische Befund zusammengeführt werden müssen.

Ein hinsichtlich formalpathogenetischer Überlegungen wichtiges histomorphologisches Ergebnis stellte die signifikante Zunahme der Trabekeldicken ($p < 0.04$) Bisphosphonat behandelten Knochens im Vergleich zu gesundem dar. Die Sklerosierung führt konsekutiv zu einer Verschlechterung der Durchblutungs- und Ernährungssituation und damit auch der Abwehrlage des Kieferknochens und stellt den entscheidenden Ausgangspunkt für die Entstehung von Osteonekrosen dar.

Konsens besteht aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse darüber, dass zur Entwicklung der unter Bisphosphonat-Therapie beobachteten Kiefernekrosen jedoch eine Reihe zusätzlicher Risikofaktoren im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens bedeutsam sind. In Übereinstimmungen zu anderen Forschungsarbeiten konnte in der eigenen Arbeit der zahnärztliche Eingriff als ein wichtiger Risikofaktor identifiziert werden.

Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
art.	arteriell
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
M	Mittelwert
M_{ges}	Gesamtmittelwert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
PAS	Periodic Acid Schiff
SD	Standardabweichung
spp.	Species pluralis
Tab.	Tabelle
vs.	versus

Literaturverzeichnis

1. Dunstan, C.R., D. Felsenberg, and M.J. Seibel, *Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease.* Nat Clin Pract Oncol, 2007. **4**(1): p. 42-55.
2. Rodan, G.A. and H.A. Fleisch, *Bisphosphonates: mechanisms of action.* J Clin Invest, 1996. **97**(12): p. 2692-6.
3. Bartl, R., *Bisphosphonate.* Manual Multiples Myelom, 2002: p. 146-158.
4. Lin, J.H., *Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties.* Bone, 1996. **18**(2): p. 75-85.
5. Luckman, S.P., et al., *Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras.* J Bone Miner Res, 1998. **13**(4): p. 581-9.
6. Rogers, M.J., *New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates.* Curr Pharm Des, 2003. **9**(32): p. 2643-58.
7. Grötz, K.A. and I.J. Diel, *Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie.* Im Fokus Onkologie, 2005. **3**: p. 52-55.
8. Steiner, B., et al., *[Osteonecrosis of the jaws during treatment with bisphosphonates: diagnosis and therapy].* Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(38): p. 2142-5.
9. Wood, J., et al., *Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid.* J Pharmacol Exp Ther, 2002. **302**(3): p. 1055-61.
10. Fournier, P., et al., *Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats.* Cancer Res, 2002. **62**(22): p. 6538-44.
11. Lee, M.V., et al., *Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells.* Cancer Res, 2001. **61**(6): p. 2602-8.
12. Senaratne, S.G., et al., *Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines.* Br J Cancer, 2000. **82**(8): p. 1459-68.
13. Shipman, C.M., et al., *Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity.* Br J Haematol, 1997. **98**(3): p. 665-72.
14. Migliorati, C.A., *Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis.* J Clin Oncol, 2003. **21**: p. 4253-4254.
15. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(9): p. 1115-7.
16. Farrugia, M.C., et al., *Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates.* Laryngoscope, 2006. **116**(1): p. 115-20.
17. Schirmer, I., et al., *[Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.].* Mund Kiefer Gesichtschir, 2005.
18. Sanna, G., et al., *Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of biphosphonates.* Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1207-8.
19. Migliorati, C.A., *Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. **99**(2): p. 135.

20. Merigo, E., et al., *Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report.* J Oral Pathol Med, 2005. **34**(10): p. 613-7.
21. Melo, M.D. and G. Obeid, *Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition.* J Am Dent Assoc, 2005. **136**(12): p. 1675-81.
22. Hoefert, S. and H. Eufinger, *[Necrosis of the jaws under bisphosphonate therapy.].* Orthopade, 2005.
23. Ficarra, G., et al., *Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment.* J Clin Periodontol, 2005. **32**(11): p. 1123-8.
24. Carter, G., A.N. Goss, and C. Doecke, *Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association.* Med J Aust, 2005. **182**(8): p. 413-5.
25. Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.* J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8580-7.
26. Bagan, J.V., et al., *Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases.* J Oral Pathol Med, 2005. **34**(2): p. 120-3.
27. Schwartz, H.C., *Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation.* J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(6): p. 763-4.
28. Hansen, T., et al., *Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis.* J Oral Pathol Med, 2006. **35**(3): p. 155-60.
29. Hoff, A., *Osteonecrosis of the jaw in patients recieving intravenous bisphosphonate therapy.* J Bone Miner Res, 2005. **20**: p. 55.
30. Wang, J. and e. al., *Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**: p. 1104-1107.
31. Ruggiero, S.L., et al., *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.* J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(5): p. 527-34.
32. Abu-Id, M.H., et al., *[Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw].* Mund Kiefer Gesichtschir, 2006. **10**(2): p. 73-81.
33. Durie, B.G., M. Katz, and J. Crowley, *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates.* N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 99-102; discussion 99-102.
34. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.* J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1567-75.
35. Markiewicz, M.R., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge.* J Am Dent Assoc, 2005. **136**(12): p. 1669-74.
36. Bornstein, M.M., K. Oberli, and D. Buser, *Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Maxilla.* ZM, 2007. **97**: p. 26-33.
37. Hellstein, J.W. and C.L. Marek, *Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century?* J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(5): p. 682-9.
38. Felsenberg, D. and e. al., *Onkologie: Kiefernekrosen nach hochdosierter Bisphosphonattherapie.* Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**: p. A 3078 - A 3080.

39. Dannemann, C., R. Zwahlen, and K.W. Gratz, *Clinical experiences with bisphopsphonate induced osteochemonecrosis of the jaws.* Swiss Med Wkly, 2006. **136**(31-32): p. 504-9.
40. Garcia Saenz, J.A., et al., *Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**(5): p. E351-6.
41. Rote Liste Service GmbH, *Rote Liste 2009 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassung und bestimmter Medizinprodukte)*. 2009
42. Eckert, A.W., et al., *Bisphosphonate-related jaw necrosis--severe complication in maxillofacial surgery.* Cancer Treat Rev, 2007. **33**(1): p. 58-63.

Danksagung

„Verschiebe die Dankbarkeit nie! Bezeuge sie an dem Tage, an dem Du sie empfindest!“
(Albert Schweitzer).

Mein großer Dank an dieser Stelle gilt Herrn Dr. Ullrich Völker für die Überlassung dieser Arbeit und die jederzeit geduldige Bereitschaft, mir bei all den größeren und kleineren Problemen unter die Arme zu greifen. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Andreas Rosenwald für die Übernahme des Referats sowie Herrn Prof. Dr. Stefan Gattenlöhner für die Übernahme des Korreferats. Des Weiteren möchte ich mich bei Diplom Psychologen Stefan Schulz bedanken, der nicht nur SPSS, sondern auch seine statistischen Kenntnisse zur Verfügung stellte und bei der Auswertung der Daten behilflich war.
Diese Arbeit ist für mich auch ein Anlass, mich bei allen Personen zu bedanken, die mich während und vor dieser Arbeit begleitet und mir geholfen haben, meine Pläne zu verwirklichen. Ich danke insbesondere meiner Familie, die mich immer und überall unterstützt hat.

Lebenslauf

Allgemeine Angaben:

Name:	Svenja Maria Dax
Geburtsdatum:	25. Mai 1975
Geburtsort:	Crailsheim
Adresse:	Hans-Böckler-Str. 17
	87700 Memmingen
mobil:	0179-7015946
e-Mail:	svenja.dax@gmx.de

Schulbildung:

September 1982 - Juli 1986: Besuch der Grundschule in Weiltingen

September 1986 - Juli 1987: Besuch der Hauptschule Dinkelsbühl

September 1987 - Juli 1995: Besuch des Gymnasiums Dinkelsbühl und Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife am 01.07.1995

Hochschulbildung:

April 1996:	Studium der Psychologie an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
April 1999:	Diplom-Vorprüfung für Psychologen mit der Abschlussnote 1,9
April 2003:	Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
Januar 2004:	Diplomprüfung für Psychologen mit der Abschlussnote 1,1
März 2004:	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Studierende der Zahnmedizin mit der Abschlussnote 1,3
Oktober 2005:	Zahnärztliche Vorprüfung mit der Abschlussnote 1,5
November 2008:	Zahnärztliche Prüfung mit der Abschlussnote 1,7

Würzburg, den 18.09.2009

Svenja Dax