

Die Ätiologie der chronischen Kieferosteomyelitis unter  
besonderer Berücksichtigung der Bisphosphonat-assoziierten  
Osteonekrose

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Manuela Scholten  
aus Oelde

2010

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Th. Appel  
2.Gutachter: Prof. Dr. med. W. Götz

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.03.2010

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie  
des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. H. Reich

Meinen Eltern  
in tiefster Dankbarkeit.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
1.1	ZIEL DER ARBEIT .....	9
1.2	CHRONISCHE OSTEOMYELITIS .....	9
1.2.1	<i>Definition und Ätiologie</i> .....	9
1.2.2	<i>Geschichte</i> .....	10
1.2.3	<i>Symptomatik</i> .....	11
1.2.4	<i>Bildgebung</i> .....	11
1.2.5	<i>Therapie</i> .....	11
1.3	BISPHOSPHONATE .....	12
1.3.1	<i>Einleitung</i> .....	12
1.3.2	<i>Geschichte</i> .....	12
1.3.2.1	<i>Phossy jaw</i> .....	13
1.3.3	<i>Einteilung der Bisphosphonate</i> .....	13
1.3.4	<i>Pharmakodynamik</i> .....	15
1.3.5	<i>Pharmakokinetik</i> .....	18
1.3.6	<i>Anwendungsbereiche und klinische Wirkung</i> .....	18
1.3.7	<i>Nebenwirkungen der Bisphosphonate, allgemein</i> .....	19
1.3.8	<i>Nebenwirkung Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose</i> .....	20
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>21</b>
2.1	PATIENTEN .....	21
2.2	DIAGNOSTIK .....	21
2.3	DATENERFASSUNG .....	22
2.4	LITERATURRECHERCHE .....	22
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
3.1	ALLE PATIENTEN.....	24
3.1.1	<i>Geschlechts- und Altersverteilung</i> .....	24
3.1.2	<i>Lokalisation</i> .....	25
3.2	PATIENTEN MIT BISPHOSPHONAT-ASSOZIIERTER OSTEONEKROSE .....	27
3.2.1	<i>Anteil der Patienten mit Bisphosphonattherapie</i> .....	27

3.2.2	<i>Geschlechts- und Altersverteilung</i> .....	28
3.2.3	<i>Indikationen für die Bisphosphonattherapie</i> .....	28
3.2.4	<i>Lokalisation</i> .....	30
3.2.5	<i>Symptomatik</i> .....	30
3.2.6	<i>Komplikationen der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	31
3.2.7	<i>Vorerkrankungen</i> .....	31
3.2.8	<i>Medikation</i> .....	31
3.2.9	<i>Risikofaktoren</i> .....	32
3.2.10	<i>Pathohistologische Ergebnisse</i> .....	33
3.2.11	<i>Mikrobiologische Ergebnisse</i> .....	34
3.2.12	<i>Laborwerte</i> .....	34
3.2.13	<i>Mögliche auslösende Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose</i> .....	34
3.3	<b>PATIENTEN MIT CHRONISCHER OSTEOMYELITIS</b> .....	35
3.3.1	<i>Geschlecht- und Altersverteilung</i> .....	35
3.3.2	<i>Lokalisation</i> .....	35
3.3.3	<i>Symptomatik</i> .....	35
3.3.4	<i>Begleit- und Vorerkrankungen</i> .....	36
3.3.5	<i>Medikation</i> .....	36
3.3.6	<i>Mikrobiologische Ergebnisse</i> .....	38
3.3.7	<i>Pathohistologische Ergebnisse</i> .....	38
3.3.8	<i>Risikofaktoren</i> .....	40
3.3.9	<i>Laborparameter</i> .....	40
3.3.10	<i>Mögliche auslösende Faktoren der chronischen Osteomyelitis</i> .....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
4.1	<b>EINLEITUNG</b> .....	43
4.2	<b>BISPHOSPHONAT-ASSOZIIERTE OSTEONEKROSE</b> .....	43
4.2.1	<i>Geschlechtsverteilung bei Bisphosphonatpatienten</i> .....	43
4.2.2	<i>Altersverteilung bei Bisphosphonatpatienten</i> .....	43
4.2.3	<i>Lokalisation der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	44
4.2.4	<i>Symptomatik der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	45
4.2.5	<i>Begleit- und Vorerkrankungen</i> .....	46

4.2.6	<i>Medikation</i> .....	47
4.2.7	<i>Risikofaktoren</i> .....	48
4.2.8	<i>Risikogruppen</i> .....	49
4.2.9	<i>Pathohistologie bei Bisphosphonatpatienten</i> .....	50
4.2.10	<i>Mikrobiologie/Keimspektrum bei Bisphosphonatpatienten</i> .....	50
4.2.11	<i>Ätiologie der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	51
4.2.12	<i>Auslösende Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	53
4.2.13	<i>Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	54
4.2.14	<i>Prävention der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose</i> .....	55
4.2.14.1	<i>Prävention vor einer i.v. -Bisphosphonattherapie</i> .....	55
4.2.14.2	<i>Prävention unter laufender Bisphosphonat-Therapie</i> .....	56
4.2.15	<i>Differenzierung zur Osteomyelitis und zu anderen Osteonekroseformen</i> .....	56
4.3	<b>CHRONISCHE OSTEOMYELITIS</b> .....	58
4.3.1	<i>Definition der chronischen Osteomyelitis</i> .....	58
4.3.2	<i>Geschlechtsverteilung</i> .....	58
4.3.3	<i>Altersverteilung</i> .....	59
4.3.4	<i>Lokalisation</i> .....	60
4.3.5	<i>Symptomatik</i> .....	61
4.3.6	<i>Risikofaktoren</i> .....	61
4.3.6.1	<i>Risikofaktor Begleit/Vorerkrankung</i> .....	62
4.3.7	<i>Mikrobiologie/Keimspektrum</i> .....	63
4.3.8	<i>Pathohistologie</i> .....	65
4.3.9	<i>Laborwerte</i> .....	66
4.3.10	<i>Komplikationen der Osteomyelitis</i> .....	67
4.3.11	<i>Therapie der chronischen Osteomyelitis</i> .....	68
4.3.12	<i>Ätiologie der chronischen Osteomyelitis</i> .....	69
4.3.12.1	<i>Chronische Osteomyelitis durch infektiöse Erreger</i> .....	69
4.3.12.2	<i>Vaskularisation</i> .....	72
4.3.12.3	<i>Immunologische Faktoren</i> .....	74
4.3.12.4	<i>Neuromuskuläre Fehlsteuerung</i> .....	75
4.3.13	<i>Einteilungen der Osteomyelitiden</i> .....	76
4.3.13.1	<i>Jacobsson (1984)</i> .....	77

4.3.13.2 Marx (1991).....	78
4.3.13.2.1 Osteomyelitis Garré .....	78
4.3.13.2.2 Chronisch rekurrende, multifokale Osteomyelitis (CRMO) .....	79
4.3.13.2.3 Chronisch eitrige/suppurative Osteomyelitis .....	79
4.3.13.2.4 Chronisch diffus-sklerosierende Osteomyelitis .....	79
4.3.13.3 Hudson (1993).....	80
4.3.13.4 Groot et al. (1996) .....	81
4.3.13.5 Schuknecht und Valavanis (2003) .....	82
4.3.13.6 Mommsen (2002) .....	83
4.3.14 Mögliche Ätiologien unseres Patientengutes .....	83
<b>5 SCHLUBFOLGERUNG .....</b>	<b>88</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>91</b>
<b>7 ANHANG .....</b>	<b>93</b>
7.1 PRÄOPERATIVE LABORWERTE DER PATIENTEN OHNE BISPHOSPHONAT THERAPIE .....	93
7.2 SYMPTOME DER PATIENTEN MIT BISPHOSPHONAT-ASSOZIIERTER OSTEONEKROSE .....	95
7.3 VORERKRANKUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER OSTEOMYELITIS .....	96
7.4 RISIKOFAKTOREN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER OSTEOMYELITIS .....	97
7.5 MEDIKATION BEI BISPHOSPHONATPATIENTEN .....	98
7.6 PATHOHISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER PATIENTEN MIT CHRONISCHER OSTEOMYELITIS ..	99
7.7 MÖGLICHE ÄTIOLOGIEN DER PATIENTEN MIT CHRONISCHER OSTEOMYELITIS .....	101
7.8 MEDIKATION DER PATIENTEN OHNE BISPHOSPHONAT THERAPIE .....	104
<b>8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>105</b>
<b>9 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>106</b>
<b>10 DANKSAGUNG.....</b>	<b>115</b>



# **1 Einleitung**

## **1.1 Ziel der Arbeit**

Die heutigen Behandlungsstandards der chronischen Osteomyelitis der Kiefer basieren auf der Annahme einer infektiösen Ätiologie. Oftmals schlägt die Behandlung fehl oder es kommt nach Jahren zu Rezidiven, beides mit erheblichen Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten. Mitunter führt der Krankheitsverlauf bis hin zum teilweisen Verlust des Unterkiefers.

Die Möglichkeit der Existenz weiterer Ätiologien, die durch antiinfektiöse Maßnahmen nicht beeinflusst werden, wird diskutiert. Dies ist besonders aktuell und interessant, weil in den letzten Jahren Bisphosphonate als Verursacher einer chronischen Osteomyelitis bzw. -nekrose erkannt werden konnten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Analyse der in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn im Zeitraum von 1995 bis 2005 behandelten Patienten bezüglich:

- möglicher Ätiologien der chronischen Osteomyelitis,
- der Einnahme von Bisphosphonaten, welche vor Bekanntwerden der Problematik nicht mit der Osteomyelitis in Zusammenhang gebracht wurden.

## **1.2 Chronische Osteomyelitis**

### **1.2.1 Definition und Ätiologie**

Die chronische Osteomyelitis der Kiefer ist eine entzündliche Erkrankung des Knochens und des Knochenmarks nicht eindeutiger Genese. Sehr häufig wird als Auslöser eine fortgeleitete Infektion angesehen, dabei stehen odontogene Entzündungsherde im Vordergrund. Weitere mögliche Ätiologien immunologischer, viraler und neurologischer Genese werden diskutiert (siehe Kapitel 4.3.12).

Für die chronische Osteomyelitis gibt es in der bestehenden Literatur keine einheitliche Nomenklatur, begründet vor allem in der fehlenden Kenntnis der Ätiologie. Es dominieren deskriptive Bezeichnungen, was zu uneinheitlichen und vielschichtigen Benennungen führte.

Auf diese Problematik wird in der Diskussion (siehe Kapitel 4.3.12) näher eingegangen werden.

Die Osteoradionekrose wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Sie stellt eine Sonderform der Osteomyelitis dar, die durch eine Bestrahlungstherapie - abhängig von der Strahlenbelastung - im Kieferbereich verursacht wird. Die Ätiologie ist hierbei weitgehend bekannt und besteht in einer Gefäßschädigung mit folgender Hypovaskularität (Marx und Ames, 1982).

Die akute Osteomyelitis, die durch den Einsatz von Antibiotika zunehmend seltener wird, ist von der chronischen Form abzugrenzen. Sie geht mit schweren Allgemeinsymptomen einher (Fieber, Lymphknotenschwellung, sehr starke Schmerzen, gelockerte Zähne) und endet nicht selten letal (Schilli, 1988).

Die chronische Osteomyelitis wurde nach Rückgang der akuten Form in der Literatur immer häufiger diskutiert. Es wurde ein Zusammenhang der Zunahme der chronischen Formen mit veränderten Virulenz- und Immunitätsverhältnissen – auch durch den verstärkten Einsatz von Antibiotika – vermutet (Becker, 1964, 1967).

### **1.2.2 Geschichte**

Die chronische Osteomyelitis wurde erstmals durch Garrè im Jahr 1893 anhand einer lokalisierten Form an der Tibia beschrieben (Wood et al., 1988).

Eine Lokalisation der Osteomyelitis im Kiefer- Gesichtsbereich wurde erstmals durch Gorman (1957) beschrieben (Periostitis ossificans), 1955 berichtete Pell über eine derartige Erkrankung im Unterkiefer. Seitdem wurden in der Literatur immer wieder neue Klassifizierungen und Subklassifizierungen der Osteomyelitis vorgenommen.

Diese unterschiedliche Einteilungen, mangelndes Wissen über die Erkrankung und den natürlichen Krankheitsverlauf, Schwierigkeiten, die richtige Diagnose zu stellen und die unbekanntes Ätiologie führten häufig zu einer nicht zufriedenstellenden medizinischen Betreuung der Patienten (Jacobsson, 1984).

1979 schätzte Jacobsson, dass einer von 200.000 schwedischen Einwohnern unter der Erkrankung litt. Dabei konnte er keine geographischen Unterschiede feststellen.

### **1.2.3 Symptomatik**

Die chronische Osteomyelitis der Kiefer beginnt meist schleichend mit leichten Schmerzen und geringer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch intermittierende Phasen mit Schmerzen und Schwellungen. Auch Foetor ex ore, erhöhte Mobilität der Zähne und Okklusionsstörungen sind typische Symptome. Weiterhin kann es zu Fistelungen, Sequesterbildungen und Sensibilitätsstörungen (Vincent-Syndrom) kommen, mitunter treten pathologische Frakturen auf (Marx, 1991; Jacobsson, 1984; Hudson, 1993).

### **1.2.4 Bildgebung**

Radiologisch sind Veränderungen erst ab der 2.-3. Woche des Krankheitsbeginns erkennbar. Hierbei können Muster aus sklerotischen und osteolytischen Bereichen zufälliger Verteilung beobachtet werden (Köhnlein et al., 1997).

Die Szintigraphie kann bei erhöhter Osteoklastenaktivität zur Beurteilung des entzündlichen Geschehens herangezogen werden. Grime et al. (1990) halten ihren Einsatz jedoch nicht für gerechtfertigt, da die Strahlenbelastung nicht im Verhältnis zum Informationsgehalt steht.

Eine der Szintigraphie bezüglich Eingrenzung eines inflammatorischen Prozesses gleichwertige Methode, die Magnet-Resonanz-Therapie (MRT), macht die Ausdehnungen des Prozesses und Weichteilveränderungen erkennbar (Schuhknecht et al., 1997; Hönig, 1997).

### **1.2.5 Therapie**

Die chirurgische Intervention ist die häufigste Therapieform, meist wird sie durch eine Antibiotikatherapie unterstützt (Marx, 1991). Durch chirurgische Maßnahmen werden nekrotische Knochenanteile und Sequester entfernt. Bei kleinen Defekten wird häufig eine Kürettage oder Sequestrotomie durchgeführt, bei größeren Defekten eine Dekortikation (Jacobsson, 1984; Grime et al., 1990; van Merkesteyn et al., 1984). Für den Fall einer

Spontanfraktur oder dem Misserfolg einer Dekortikation empfiehlt Marx (1991) eine Unterkieferkastenresektion oder -teilresektion.

## **1.3 Bisphosphonate**

### **1.3.1 Einleitung**

Bisphosphonate werden seit ca. 30 Jahren hauptsächlich zum Erhalt der knöchernen Stabilität bei malignen Erkrankungen, Hyperkalziämien, Osteoporose und Morbus Paget sowohl peroral als auch intravenös erfolgreich eingesetzt. Sie nehmen durch Hemmung der Osteoklastenfunktion Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und zeichnen sich durch eine allgemein gute Verträglichkeit aus (Steiner et al., 2005; Sambrook und Ebeling, 2008).

### **1.3.2 Geschichte**

Im Jahr 2003 wurde erstmals von Marx über Patienten mit Osteomyelitiden im Kieferbereich berichtet, die zuvor oder während des Auftretens dieses Krankheitsbildes mit Bisphosphonaten behandelt worden waren. Seitdem wurde von zahlreichen Autoren über weitere Fälle berichtet. Auch im deutschen Ärzteblatt und in der deutschen Apothekerzeitung wurden im August 2004 und Februar 2005 mögliche Zusammenhänge zwischen Nekrosen der Kiefer und einer Bisphosphonattherapie aufgezeigt (Hoefert und Eufinger, 2005). Dabei wurde der Zusammenhang von einigen Autoren nur bei den hochpotenten Bisphosphonaten gesehen, während andere diese Nebenwirkungen auch bei den niederpotenten Bisphosphonaten vermuteten.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft teilte 2004 diese mögliche Komplikation als unerwünschte Arzneimittelwirkung der Bisphosphonattherapie mit (Hoefert und Eufinger, 2005). Die Fachinformationen für Pamidronsäure (Aredia) und Zoledronsäure (Zometa) wurden in den USA und Deutschland um diese bislang unbekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung erweitert (Steiner et al., 2005). Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde veröffentlichte 2006 eine wissenschaftliche Stellungnahme zur zahnärztlichen Betreuung von

Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. Mittlerweile gibt es ein Register zur Erfassung der Kieferosteonekrosen:

*Deutsches Register zur Erfassung von Osteonekrosen des Kiefers*, Prof. Dr. D. Felsenberg, Charité, Berlin, und Prof. Dr. I. Diehl, Mannheim (Steiner et al., 2005).

### **1.3.2.1 Phossy jaw**

In der Literatur wird die bisphosphonat-assoziierte Nekrose auch häufig als „bis-phossy jaw“ bezeichnet. Diese steht im Zusammenhang mit der Ähnlichkeit zur Phosphornekrose („phossy jaw“). Hierbei handelte es sich um eine erstmals 1839 in Wien beobachtete Berufserkrankung, die am häufigsten um die Jahrhundertwende des 19. und 20. Jahrhunderts auftrat. In Industriezweigen, die weißen bzw. gelben Phosphor verwendeten, waren die Arbeiter einer Phosphordampfbelastung ausgesetzt, so zum Beispiel in Zündholzfabriken. Bei vielen Arbeitern entwickelten sich im Laufe der Zeit Kieferentzündungen, die meist von kariösen Zähnen oder Druckstellen ausgingen. Diese Entzündungen breiteten sich im Kiefer aus und hatten im 19. Jahrhundert eine Letalität von 20-50% (Abu-Id et al., 2006).

Die Erkrankung wurde 1862 von Dr. Bristowe folgendermaßen vor dem britischen Parlament beschrieben:

„Typischerweise entwickelt sich eine dunkelrote Verfärbung der Schleimhaut, meist in Verbindung mit einem kariösen Zahn. Ein Ulcus bildet sich oder eine Alveole heilt nicht nach Extraktion. Dann gibt es eine fortschreitende Entzündung mit Abstoßung von Sequestern, die porös und sehr leicht sind, wurmdurchlöchert und wie Bimsstein aussehen. Der Knochen wird weiter schwächer. Die Krankheit schreitet langsam voran mit Ausdünnung des Knochens bis zur totalen Nekrose.“

1906 wurde der gelbe Phosphor für die Zündholzherstellung verboten (Abu-Id et al., 2006).

### **1.3.3 Einteilung der Bisphosphonate**

Innerhalb der letzten 30 Jahre sind eine Vielzahl an Bisphosphonaten synthetisiert worden. Je nach Seitenketten unterscheiden sich diese in ihren biologischen Eigenschaften, der Wirkstärke bei der Blockierung der Knochenresorption, der Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität.

So existieren heute verschiedene Generationen von Bisphosphonaten. Prinzipiell werden drei Generationen von Bisphosphonaten entsprechend ihrer Potenz unterschieden. Die Potenz wird definiert über die notwendige Substanzmenge, die die Knochenresorption effektiv hemmt.

Die Bisphosphonate der **ersten Generation** enthalten aliphatische Seitenketten (Etidronat) oder sind mit Halogenen substituiert (Clodronat). Die Bisphosphonate der **zweiten Generation** zeichnen sich durch eine höhere biologische Potenz aus und enthalten Aminogruppen (Pamidronat, Ibandronat) oder stickstoffhaltige Heterozyklen (Risedronat) in ihren Seitenketten. Sie werden in der Regel intravenös verabreicht und sind hochwirksam. Bisphosphonate der **dritten Generation** sind am Stickstoff substituiert. Durch Einbringen eines Stickstoffatoms in eine chemische Ringstruktur konnte die Wirksamkeit gesteigert werden (Hoefert und Eufinger, 2005).

Die heute am häufigsten verwendeten Bisphosphonate entstammen unterschiedlichen Generationen. Zur ersten Generation zählen Clodronat und Etidronat, zur zweiten Generation Pamidronat. Der dritten Generation werden Zoledronat, Risedronat, Ibandronat, Bondronat und Alendronat zugeordnet. Die Unterteilung nach Generationen ist jedoch verwirrend, da von verschiedenen Autoren unterschiedliche Einteilungen erfolgen. So wird zum Beispiel Alendronat und auch Zolendronat von einigen Autoren zu den Bisphosphonaten der zweiten Generation gezählt (Abu-Id et al., 2006).

Die oralen Bisphosphonate sind weniger effektiv in der Osteoklastenhemmung und weniger potent als die intravenös verabreichten. Deswegen werden sie vorwiegend bei der Behandlung der Osteoporose eingesetzt (Ficarra et al., 2005).

Eine Übersicht über die in Deutschland erhältlichen Bisphosphonate gibt folgende Tabelle. Dabei wurden die Bisphosphonate nach Verabreichungsform eingeteilt.

<b>orale Bisphosphonate</b>	<b>Handelsname</b>
Etidronat	Diphos <sup>®</sup> , Didronel <sup>®</sup> , Etidron <sup>®</sup> , Etidronat Jenapharm, Etidron Hexal <sup>®</sup>
Risedronat	Actonel <sup>®</sup>
Tiludronat	Skelid <sup>®</sup>
Alendronat	Alendron beta, Alendronsäure AbZ, Alendronsäure AL, Alendronsäure – CT, Alendronsäure ratiopharm <sup>®</sup> , Alendronsäure STADA <sup>®</sup> , Alendro-Q, FOSAMAX <sup>®</sup> , Tevanate <sup>®</sup> , FOSAVANCE <sup>®</sup>
Clodronat	Ostac <sup>®</sup> , Bonefos <sup>®</sup> , Clodron 1A Pharma, Clodron beta, Clodron Hexal <sup>®</sup>
Ibandronat	Bondronat <sup>®</sup> , Bonviva <sup>®</sup>
<b>parenterale Bisphosphonate</b>	<b>Handelsname</b>
Pamidronat	Aredia <sup>®</sup> , Pamidro-cell <sup>®</sup> , Pamidro-GRY <sup>®</sup> , Pamidron HEXAL <sup>®</sup> Pamifos <sup>®</sup> , Ribodronat <sup>®</sup>
Zolendronat	Zometa <sup>®</sup> , Aclasta <sup>®</sup>
Clodronat	Bonefos <sup>®</sup> , Clodron Sandoz <sup>®</sup> , Clodron HEXAL <sup>®</sup> PI
Ibandronat	Bondronat <sup>®</sup> , Bonviva <sup>®</sup>

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland erhältlichen Bisphosphonat-Präparate (Stand 2008)

#### **1.3.4 Pharmakodynamik**

Die chemische Struktur der Bisphosphonate ähnelt der der Pyrophosphate, jedoch enthalten Bisphosphonate statt der P-O-P Bindung eine P-C-P Bindung. Durch diese P-C-P Bindung wird eine enzymatische Spaltung der Bisphosphonate im Körper verhindert (Piesold et al., 2006). Die unterschiedlichen Wirkstärken und die Hemmung der Knochenresorption werden durch die chemische Zusammensetzung und die Strukturformel der Bisphosphonate bestimmt.

Bisphosphonate hemmen die Knochenresorption, indem sie die Rekrutierung und die Aktivität von Osteoklasten beeinträchtigen. Dieses geschieht vor allem durch eine Verkürzung der

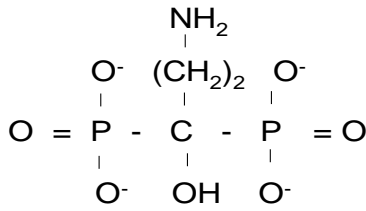
Lebensdauer der Osteoklasten, indem die Bildung zytotoxischer Adenosintriphosphatanaloga erfolgt (Bisphosphonate der ersten Generation).

Bei Aminobisphosphonaten erfolgt die Hemmung der Osteoklasten hingegen über verschiedene Mechanismen, unter anderem über die Hemmung des Schlüsselenzyms des Mevalonsäureweges (Farnesyldiphosphatsynthetase). Somit wird die posttranslationelle Prenylierung GTP-bindender Moleküle, die unter anderem für die Erhaltung des Zytoskeletts notwendig sind, verhindert. Außerdem wird vermutet, dass es zu einer Störung des intrazellulären Vesikeltransports kommt, mit der Folge eines Unvermögens der Zelle, adäquate Zellausläufer und Kontaktzonen zur Knochenmatrix zu bilden, die zur Knochenresorption benötigt werden (Abu-Id et al., 2006; Hoefert und Eufinger, 2005).

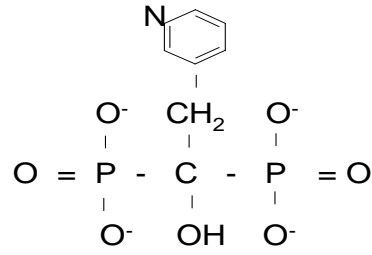
Auch die Osteoblastentätigkeit wird gehemmt, allerdings in einem weitaus geringeren Masse als die Osteoklastentätigkeit. Durch diese Störungen der Knochenbildung wird die Knochenumbaurate (bone remodelling) reduziert (Marx, 2005; Hoefert und Eufinger, 2005).

Bisphosphonate wirken außerdem antiangiogenetisch (siehe Kapitel 4.2.11), eine primär antitumoröse Wirkung wird hingegen kontrovers diskutiert (Steiner et al., 2005; Piesold et al., 2006).

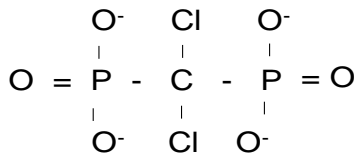


**Pamidronat**

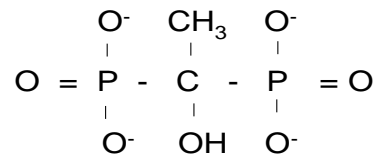
(3-Amino-1-hydroxypropyliden)bis-phosphonat

**Risedronat**

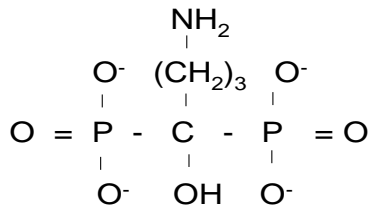
[1-Hydroxy-2-(3pyridinyl)ethyliden]bis-phosphonat

**Clodronat**

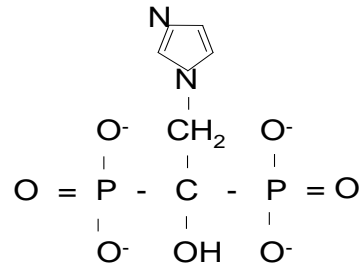
(Dichloromethylen)bis-phosphonat

**Etidronat**

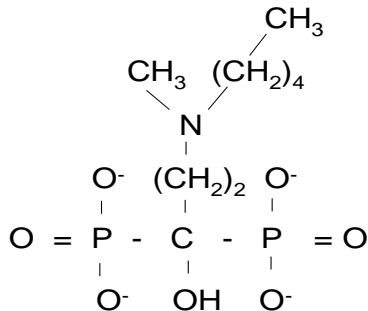
(1-Hydroxyethyliden)bis-phosphonat

**Alendronat**

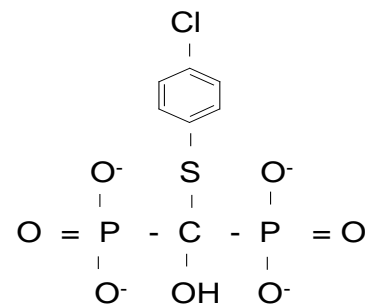
(4-Amino-1-hydroxybutyliden)bis-phosphonat

**Zoledronat**

[1-Hydroxy-2-(1H-Imidazol-1yl)ethyliden]bis-phosphonat

**Ibandronat**

[1-Hydroxy-3-(methylpentylamino)propyliden]bis-phosphonat

**Tiludronat**

[[[4-Chlorophenyl]thio]methylene] bis-phosphonat

Abbildung 1: chemische Strukturformeln einiger Bisphosphonate (nach Resch, 2004)

### 1.3.5 Pharmakokinetik

Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit, mit dem sie eine irreversible Bindung eingehen. Deshalb akkumulieren sie im Knochen und werden nur bei dessen Resorption freigesetzt. Aufgrund dieser Tatsache bleiben hohe Konzentrationen von Bisphosphonaten lange Zeit im Knochen erhalten, die Halbwertszeit im Knochen beträgt Monate bis Jahre (Abu-Id et al., 2006; Steiner et al., 2005). Sowohl bei der Aufnahme, der Ablagerung und auch der Ausscheidung über die Niere bleiben die Bisphosphonate unverändert (Hoefert und Eufinger, 2005).

### 1.3.6 Anwendungsbereiche und klinische Wirkung

Die Bisphosphonate unterscheiden sich in ihrer jeweiligen Wirkpotenz und dadurch in ihrem Einsatzbereich:

BP	Relative Wirkpotenz	Indikation
Etidronat	1	Postmenopausale Osteoporose, M. Paget, Steroid-induzierter Knochensubstanzverlust
Clodronat	10	Hyperkalziämie, Osteolysen infolge maligner Erkrankungen
Tiludronat	10	M. Paget
Pamidronat	100	Hyperkalziämie, Osteolysen infolge maligner Erkrankungen, M. Paget
Alendronat	1000	Prophylaxe und Therapie der postmenopausale Osteoporose, Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose
Risedronat	5000	Prophylaxe und Therapie der postmenopausale Osteoporose, Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose
Ibandronat	10000	Hyperkalziämie, Osteolysen infolge maligner Erkrankungen
Zoledronat	20000-100000	Hyperkalziämie, Osteolysen infolge maligner Erkrankungen

Tabelle 2: Einsatzbereiche und relative antiosteoklastäre Wirkpotenz der Bisphosphonate (BP) (nach Hoefert und Eufinger, 2005; Steiner et al., 2005)

Die hochpotenten Bisphosphonate Pamidronat und Zolendronat werden intravenös verabreicht, um Knochenmetastasen, vor allem bei Brust- oder Prostatakrebs, in ihrem Wachstum zu bremsen. Sie werden auch zur Regulierung der tumorassoziierten Hyperkalzämie und beim Multiplen Myelom eingesetzt (Piesold et al., 2006).

Durch den Einsatz von Bisphosphonaten kann die Häufigkeit skelettaler Komplikationen (SRE = skeletal related events) wie pathologische Frakturen bei malignen Erkrankungen verringert werden. Dadurch können zusätzliche Eingriffe wie Strahlentherapie oder stabilisierende Operationen vermieden werden. Außerdem senken Bisphosphonate die Stärke von begleitenden Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen.

Heute werden Bisphosphonate auch häufig verschrieben, um den durch Osteoporose verursachten Knochenverlust zu vermindern. Hier kommen die oralen Bisphosphonate zum Einsatz, deren Wirksamkeit in der Behandlung von malignen osteolytischen Erkrankungen zu gering ist.

Auch beim Morbus Paget, bei Osteogenesis imperfecta und transitorischer Osteoporose werden Bisphosphonate verabreicht.

### **1.3.7 Nebenwirkungen der Bisphosphonate, allgemein**

Die Verträglichkeit der Bisphosphonate wird von Steiner et al. (2005) nach ca. 30 Jahren klinischer Anwendung (peroral sowie intravenös) als allgemein sehr gut eingeschätzt.

Die Nebenwirkungen von Bisphosphonaten sind minimal, bekannte Nebenwirkungen beim Einsatz von Bisphosphonaten sind (Piesold et al., 2006; Sambrook und Ebeling, 2008):

- gastrointestinale Beschwerden (Inzidenz 2-10%)
- akute-Phase-Reaktionen (Inzidenz 10-20% bei i.v. Gabe)
- Hautallergien
- Augenentzündungen
- Hypokalziämien
- Hypomagnesiämien
- Nierenfunktionsstörungen (Inzidenz bis 10% bei i.v. Gabe)

### **1.3.8 Nebenwirkung Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose**

2003 wurde erstmals über das Auftreten von therapieresistenten Osteonekrosen berichtet, die mit Bisphosphonaten in Zusammenhang gebracht wurden (Marx, 2003).

Die Symptome wurden folgendermaßen beschrieben: freiliegender Knochen, sich nach Keimzutritt entwickelnder Foetor ex ore, Weichteilschwellung, Exsudation, Zahnlockerung, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde auch über die Bildung von oronasalen, oroantralen oder orokutanen Fisteln berichtet. Sehr häufig waren Zahnextraktionen mit nicht heilenden Alveolitiden vorausgegangen. Bei den ersten in der Literatur erwähnten Fällen befanden sich die Mehrzahl der Patienten in einer Langzeit-Chemotherapie mit gleichzeitiger Bisphosphonattherapie und erhielten zusätzlich kurzzeitige, intermittierende Steroidgaben zur Tumor- und Symptombehandlung (Piesold et al., 2006; Abu-Id et al., 2006).

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Patienten**

In die Studie wurden Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn aus den Jahren 1995 bis 2005 aufgenommen, bei denen der pathohistologische Befund „chronische Osteomyelitis“ oder „chronisch fibrosierende Osteomyelitis“ lautete und bei denen die subjektiven Beschwerden mindestens einen Monat anhielten.

Zur Patientensuche wurde die Datenbank der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn nach den Stichworten „Osteo\*“, „Osteomyelitis“ und „chronische Osteomyelitis“ durchsucht. Danach erfolgte eine Durchsicht der Patientenakten derjenigen Patienten, die einen Treffer bei der Datenbanksuche ergeben hatten.

Auswahlkriterium war die Diagnose „chronische Osteomyelitis“, Patienten mit Osteoradionekrose blieben unberücksichtigt.

Die Einteilung der Patienten erfolgte aufgrund der oben genannten Fragestellung (Kapitel 1.1) in zwei Gruppen:

- Patienten die niemals mit Bisphosphonaten therapiert worden waren
- Patienten, die vor oder während des Krankheitsbeginns Bisphosphonate entweder oral oder intravenös verabreicht bekommen hatten

### **2.2 Diagnostik**

Die Diagnose der chronischen Osteomyelitis wurde klinisch durch das Vorhandensein von Schwellung und Schmerz für eine Dauer von mindestens vier Wochen und eine fehlende Besserung unter Antibiotikagabe gestellt.

Panoramaschichtaufnahmen der Kiefer wurden bei allen Patienten durchgeführt. Bei Bedarf wurden auch Schädelaufnahmen nach Clementschitsch und Zahnfilme nach Rinn angefertigt. In einigen Fällen wurden Computer-Tomographien angefordert.

Bei einigen Patienten erfolgte eine intraoperative Abstrichnahme und Auswertung durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn.

Intraoperativ entnommene Gewebeproben wurden an das Pathologische Institut der Universität Bonn gesandt, in einigen Fällen auch an das Knochentumorregister des DÖSAK in Basel.

### **2.3 Datenerfassung**

Die Auswertung erfolgte anhand von Krankenakten aus den Jahren 1995 bis 2005. Dabei wurden folgende Daten ermittelt:

- Alter
- Geschlecht
- Lokalisation
- Symptomatik
- Begleit- und Vorerkrankungen
- medikamentöse Therapie der letzten Jahre
- Risikofaktoren
- mikrobiologische Ergebnisse
- pathohistologische Ergebnisse

Um die gewonnenen Daten strukturiert erfassen und auswerten zu können, wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel, Version 7.0 eingesetzt.

### **2.4 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte mittels der Internetdatenbank PubMed des National Center for Biotechnology und der U.S. National Library of Medicine ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) unter Eingabe der Suchbegriffe:

- „etiology osteomyelitis jaw“
- „etiology chronic osteomyelitis (mandibula)“
- „osteomyelitis mandible“
- „Osteomyelitis mandibula“
- „Bisphosphonate Kiefer“
- „bisphosphonates jaw“
- „osteonecrosis jaw“
- „Osteonekrose Kiefer“

und weiteren Kombinationen aus diesen Suchbegriffen. Außerdem wurden anhand der Literaturverzeichnisse der jeweiligen Veröffentlichungen weitere relevante Artikel gefunden und analysiert.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Alle Patienten**

##### **3.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung**

Insgesamt konnten 44 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn aus den Jahren 1995-2005 in diese Studie eingeschlossen werden. Bei 37 Patienten wurde die Diagnose „chronische Osteomyelitis“ gestellt. Bei sieben Patienten lautete die Diagnose „Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose“. Sechzehn Patienten waren männlichen und 28 weiblichen Geschlechts, das entspricht einer prozentualen Verteilung von 36% zu 64%. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Behandlung betrug 48,9 Jahre (9 bis 88 Jahre). Das Durchschnittsalter bei den Frauen lag bei 47,5 Jahren (9-81 Jahre), bei den Männern bei 51,3 Jahren (10-88 Jahre).

Zur Überprüfung, ob eine bevorzugte Altersgruppe besonders häufig betroffen ist, wurden die Patienten in Altersgruppen von jeweils 10 Jahren und unterschieden nach Geschlecht eingeteilt (siehe Abbildung 2).

In der Altersgruppe bis zum 10. Lebensjahr gab es nur zwei Erkrankungsfälle, beide waren weiblich. Die meisten Erkrankungsfälle insgesamt traten in den Altersgruppen 40-50 Jahre (9 Fälle) und 60-70 Jahre (acht Fälle) auf. In der Altersgruppe von 70-80 Jahren erkrankten nur weibliche Patienten (fünf Personen), ebenso in der Altersgruppe von 20-30 Jahren (vier Personen). Das männliche Geschlecht zeigte eine Predominanz im Alter von 60 – 70 Jahren mit sechs männlichen Patienten bei zwei weiblichen Patienten.



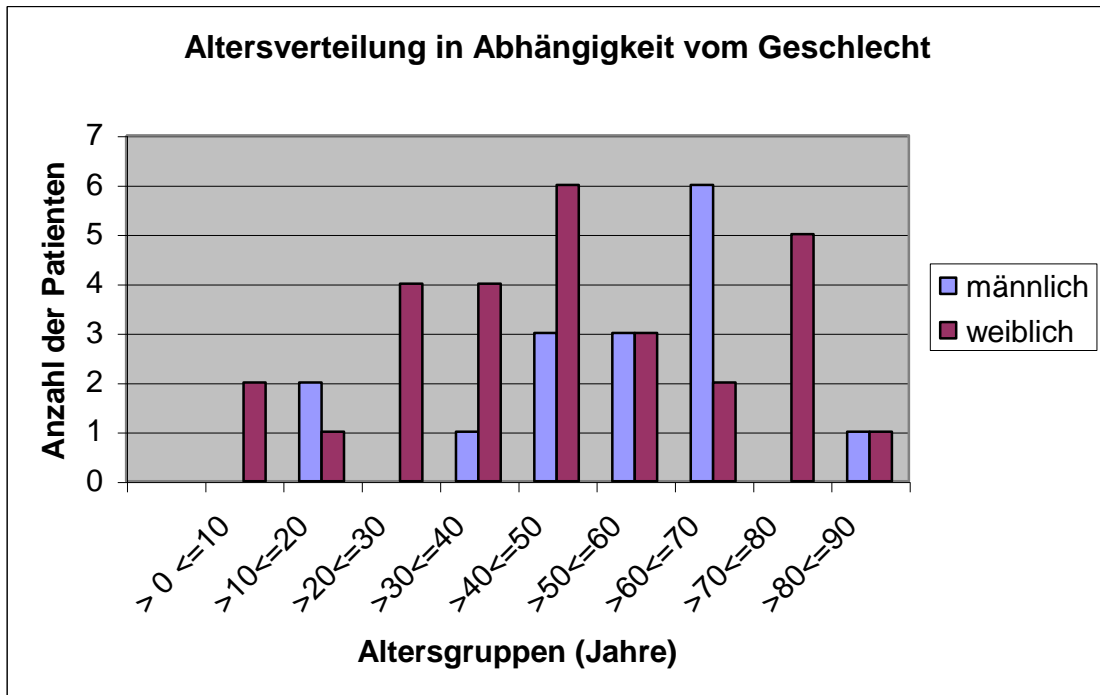


Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtpatientengut (44 Patienten) in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.1.2 Lokalisation

Bei 36 der Patienten (82%), die unter einer Osteomyelitis litten, war ausschließlich der Unterkiefer betroffen, bei sieben Patienten (16%) der Oberkiefer, und bei einem Patienten (2%) lag eine Osteomyelitis beider Kiefer vor.

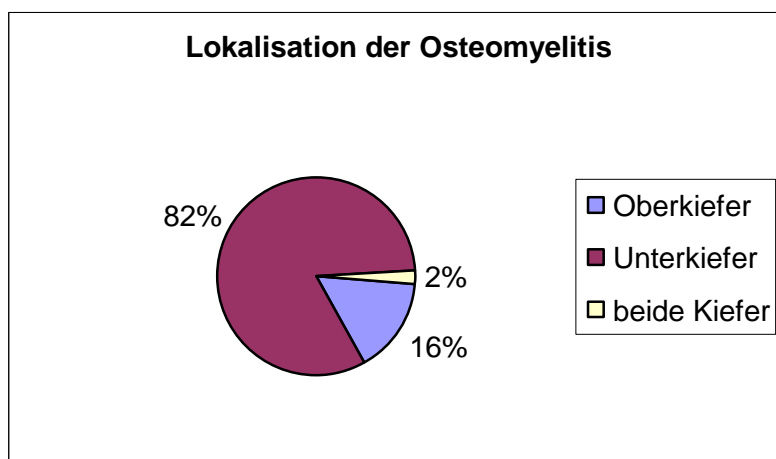


Abbildung 3: Lokalisation der Osteomyelitis im Gesamtpatientengut (prozentuale Verteilung)

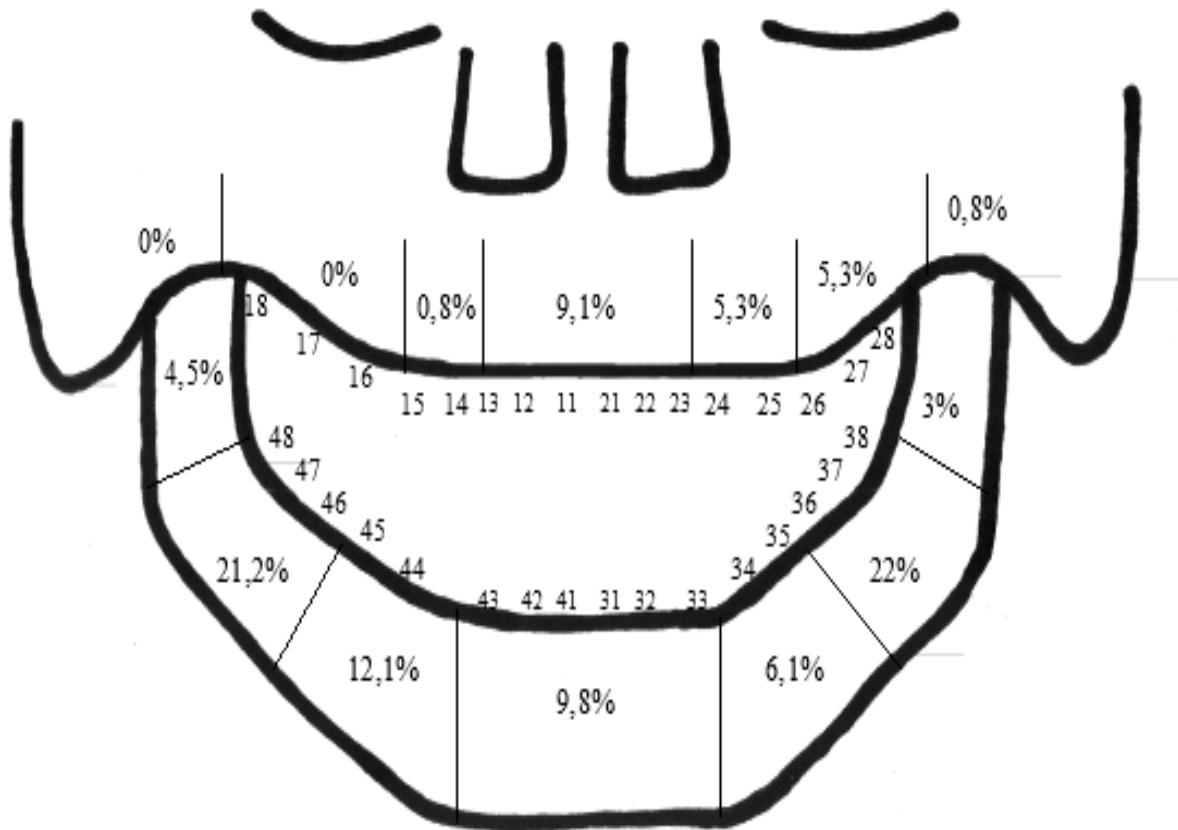


Abbildung 4: Lokalisation der chronischen Osteomyelitis im Gesamtpatientengut (prozentuale Verteilung in unterschiedlichen Kieferbereichen)

Die Abbildung 4 zeigt die Lokalisation der Osteomyelitis in prozentualer Verteilung in den verschiedenen Kieferregionen. Der Molarenbereich des Unterkiefers war mit 21,2% auf der rechten bzw. 22% auf der linken Seite am häufigsten betroffen. Seltener erkrankte die rechte Seite des Oberkiefers (0,8% im rechten Prämolarenbereich). Eine Patientin litt unter einer chronischen Osteomyelitis im linken Jochbein (0,8%).

## 3.2 Patienten mit Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose

### 3.2.1 Anteil der Patienten mit Bisphosphonattherapie

Von den 37 Patienten, die als Patienten mit chronischer Osteomyelitis eingestuft worden sind, waren nach retrospektiver Datenanalyse vier mit Bisphosphonaten behandelt worden (12,1%). Sieben Patienten wurden nach dem Bekanntwerden der Problematik behandelt. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose 11 von 44 Patienten (26%).

	<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Bisphosphonat</b>
1.	VE	W	Aredia <sup>®</sup>
2.	Ksi	W	Bondronat <sup>®</sup>
3.	PK	M	Bondronat <sup>®</sup>
4.	KSt	M	Zometa <sup>®</sup>
5.	KG	W	Zometa <sup>®</sup>
6.	SJ	M	Zometa <sup>®</sup> ; später Bondronat <sup>®</sup>
7.	AM	M	Unbekannt
8.	HG	W	Unbekannt
9.	HM	W	Unbekannt
10.	HK	W	Unbekannt
11.	MRu	W	Unbekannt

Tabelle 3: Übersicht über die Bisphosphonatpatienten: Geschlecht der Patienten und Namen der verwendeten Bisphosphonate

Bei fünf Patienten war zwar in den Akten vermerkt, dass sie regelmäßig Bisphosphonate entweder oral oder intravenös verabreicht bekommen hatten, jedoch ließ sich aus den Aufzeichnungen nicht entnehmen, um welche Bisphosphonate es sich handelte, auch konnten weder die Patienten noch die Hausärzte genaue Auskunft über das seinerzeit verabreichte Präparat geben oder die Patienten standen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr zur Verfügung. Die Dosierung der Bisphosphonate und die Dauer der Bisphosphonatgabe war nur bei

einem Patienten vermerkt worden, bei dem ein Fragebogen der Charité Berlin zur Erfassung des Patienten im Zentralregister ausgefüllt worden war.

Drei Patienten waren mit dem hochpotenten Bisphosphonat Zometa® behandelt worden, zwei Patienten mit Bondronat® und einer mit Aredia®.

### **3.2.2 Geschlechts- und Altersverteilung**

Elf Patienten mit bisphosphonatinduzierter Osteonekrose wurden in diese Studie eingeschlossen, sieben waren weiblichen und vier männlichen Geschlechts.

Patient	AM	KSt	PK	KG	KSi	HK	SJ	HG	HM	MRu	VE
Geschlecht	m	m	m	w	w	w	m	w	w	w	w
Alter	59	62	67	39	48	57	70	70	75	75	78

Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung bei den Bisphosphonatpatienten

Das Durchschnittsalter betrug 64,5 Jahre, bei den Männern 65 Jahre und bei den Frauen 63,14 Jahre.

### **3.2.3 Indikationen für die Bisphosphonattherapie**

Bei drei der sieben weiblichen Patienten war ein Mammakarzinom diagnostiziert worden, bei einer Patientin ein Immunozytom, eine Patientin litt unter Osteoporose und zwei Patientinnen unter einem Plasmozytom.

Drei der vier männlichen Patienten hatten ein Prostatakarzinom, ein Patient ein Plasmozytom.

Die genaue Indikation der Bisphosphonatgabe ließ sich dabei nicht den Krankenakten entnehmen, jedoch dient die intravenöse Therapie mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Tumorerkrankungen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen.

Die intravenöse Bisphosphonattherapie dient bei Patientinnen mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen bei chemotherapeutisch oder mit einer Hormontherapie vorbehandeltem

Mammakarzinom zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate und zur Behandlung tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen.

Bei Patienten mit Plasmozytom wird die Bisphosphonattherapie als Ergänzung zur chemotherapeutischen Basisbehandlung im Stadium III der Erkrankung (mit osteolytischen Läsionen) zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate eingesetzt. Auch beim Immunozytom mit Knochenbefall wirkt der Einsatz von Bisphosphonaten der sinkenden Knochendichte entgegen und wird hier zur Senkung der tumorinduzierten Hyperkalziämie eingesetzt.

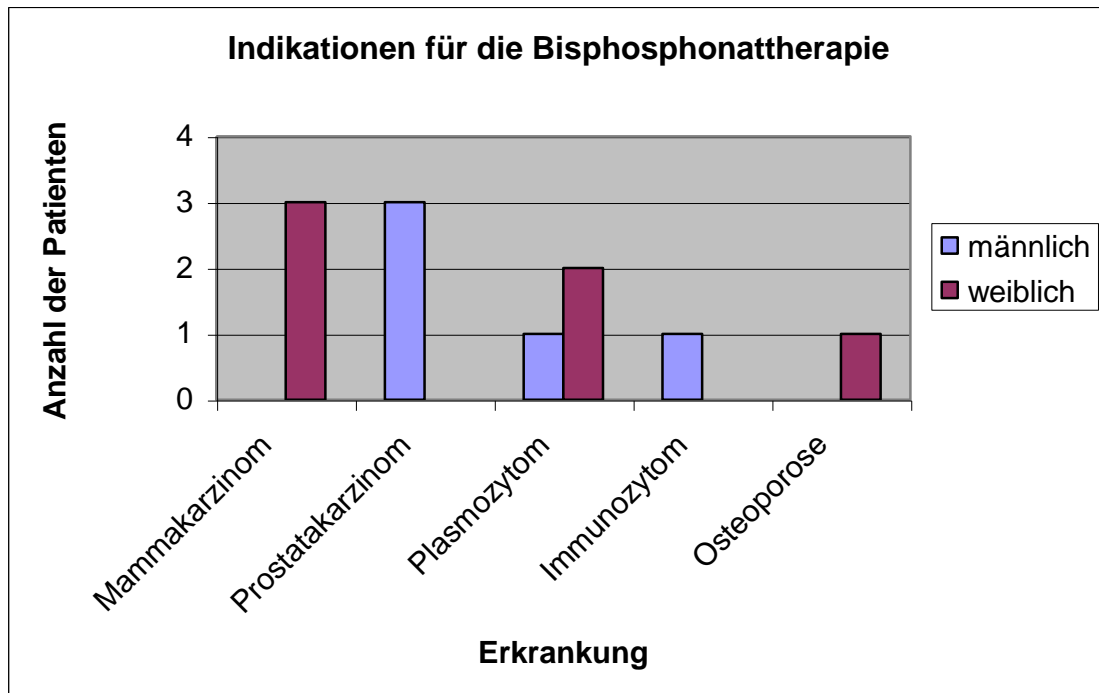


Abbildung 5: Indikationen für die Bisphosphonattherapie

### 3.2.4 Lokalisation

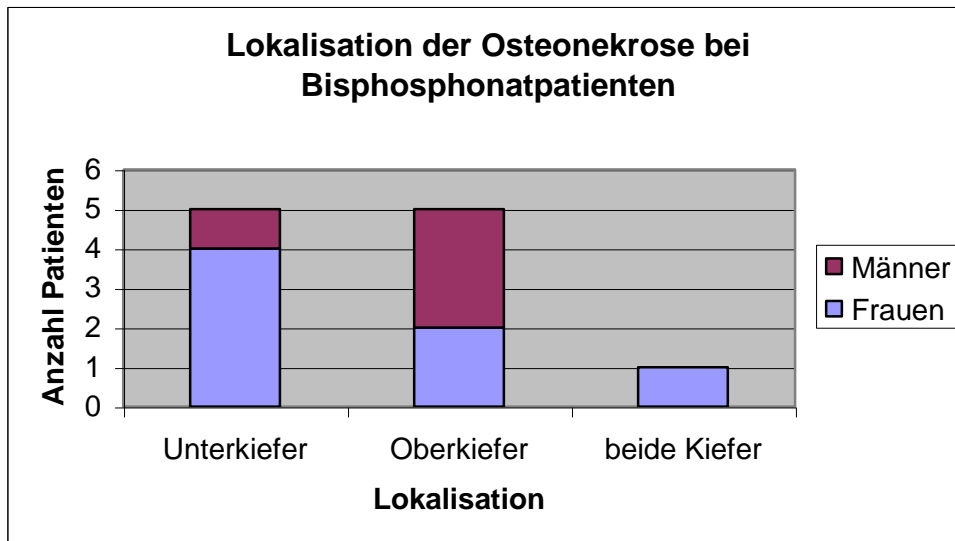


Abbildung 6: Lokalisation der Osteonekrose bei Bisphosphonatpatienten

Bei fünf Patienten war nur der Unterkiefer betroffen, bei fünf Patienten der Oberkiefer, bei einer Patientin waren beide Kiefer betroffen. Geschlechtsspezifisch ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei vier der sieben Frauen war nur der Unterkiefer betroffen, bei zwei Frauen der Oberkiefer. Bei drei Männern war nur der Oberkiefer betroffen, bei einem der Unterkiefer.

### 3.2.5 Symptomatik

Bei den Bisphosphonatpatienten lagen folgende Symptome vor (siehe auch Tabelle 19, Kap. 7.2):

Bei drei Patienten kam es zu einer Fistelbildung nach extraoral. Alle Patienten litten bei Erstvorstellung unter Schmerzen, breit freiliegender Knochen war bei drei Patienten erkennbar. Bei sechs Patienten wurden Wundheilungsstörungen angegeben, putride Entzündungen lagen bei fünf Patienten vor. Bei zwei der Patienten war der Unterkiefer verdickt aufgetrieben, ein Patient litt unter einer Kieferklemme, Lymphknoten waren bei einem Patienten palpabel und bei einem Patienten lag eine Lockerung mehrerer Zähne in der betroffenen Region vor.

### **3.2.6 Komplikationen der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Die bei der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose vorkommenden Komplikationen stimmen mit denen der chronischen Osteomyelitis überein (siehe Kapitel 4.3.10).

In unserem Patientengut konnte das Vincent Symptom bei keinem der Patienten mit Bisphosphonattherapie beobachtet werden. Auftretende Komplikationen waren Zahnverlust nach weiterer Ausbreitung der Osteonekrose (fünf Patienten).

Bei einer Patientin musste eine Oberkieferresection durchgeführt werden.

### **3.2.7 Vorerkrankungen**

Zwei der Patienten litten unter Asthma oder unter einer Atemwegserkrankung (w:m=2:1), fünf unter Hypercholesterinämie (w:m=2:3), drei Patienten hatten eine Schilddrüsenerkrankung (w:m=3:0), bei zwei Patienten lag eine Herzerkrankung vor, wobei eine Patientin eine Aortenklappenstenose hatte und ein Patient zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatte. Zwei Patienten hatten ein Glaukom (w:m=1:1), zwei Patienten litten unter Rheuma (w:m=2:0), zwei unter Hyperurikämie (w:m=2:0)

Jeweils ein männlicher Patient litt unter den folgenden Erkrankungen: Diabetes oder Thrombose, je eine der Patientinnen unter Adipositas, Fibromyalgie, Psoriasis, Steatosis hepatis, Arthrosis deformans.

### **3.2.8 Medikation**

Fünf Patienten nahmen ein Analgetikum/Antirheumatikum zum Anamnesezeitpunkt ein, drei Patienten  $\beta$ -Blocker, zwei Patienten ein Diuretikum. Jeweils zwei der Patienten wurden mit folgenden Medikamenten behandelt: Magen-Darm-Präparat, Broncholytikum, Hypothyreosepräparat, Psychopharmaka, Zytostatikum, Antikoagulantium. Jeweils ein Patient wurde therapiert mit Corticoid, Antiarrhythmikum, Ophthalmicum, Urologikum, Gichtmittel, Dermatikum, Antidiabetikum, Interferon. Eine genaue Übersicht gibt Tabelle 22 in Kapitel 7.5.

### 3.2.9 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen alle Faktoren, die Infektionsherde darstellen, die Durchblutung vermindern oder allgemein eine Schwäche des Immunsystems vermuten lassen. Für unser Patientengut konnten folgende Risikofaktoren aus den Akten entnommen werden (siehe auch Tabelle 5).

Vier Patienten gaben an, regelmäßig Nikotin zu konsumieren, zwei Patienten litten unter Alkoholabusus. Ein Patient war an Diabetes mellitus erkrankt, zwei Patienten hatten ein auffallend schlecht konservierend und/oder prothetisch versorgtes Gebiss.

Patient	Nikotin	Alkohol	Sonstiges
AM	1 Zigarette/Tag	-----	Diabetes mellitus
HG	-----	-----	multiple kariöse Läsionen
HM	Früher 15 Zigaretten/Tag	-----	-----
HK	Früher starker Nikotinabusus	-----	-----
KSt	-----	-----	-----
KG	Starker Konsum	Regelmäßig Alkohol	-----
KSi	-----	-----	-----
MRu	-----	-----	-----
PK	-----	-----	-----
SJ	-----	-----	Schlecht gepflegtes, kons. anbehandeltes Gebiß
VE	-----	gelegentlich Alkohol	-----

Tabelle 5: Risikofaktoren der Bisphosphonatpatienten



### 3.2.10 Pathohistologische Ergebnisse

Bei fünf Patienten wurde der pathohistologische Nachweis von Actinomyceten erbracht, das entspricht einem prozentualen Anteil von 45 %. Insgesamt waren die pathohistologischen Befunde recht vielfältig (siehe Tabelle 6). Am häufigsten war von chronischer, granulierender und fibrosierender Entzündung die Rede.

	Patient	Geschlecht	Pathohistologische Ergebnisse
1.	AM	m	Knochensequester mit florider eitriger Entzündung und Besiedelung durch drusenbildende Bakterien (Aktinomyceten)
2.	HG	w	Floride Osteomyelitis mit Nachweis drusenbildender Fadenbakterien. Das Bild spricht in erster Linie für eine Aktinomykose
3.	HM	w	Unbekannt
4.	HK	w	Streckenweise neugebildeter spongiöser sowie kompakter Knochen mit unspezifischem Granulations- und kollagenfaserhaltigem Bindegewebe; Kompakter und spongiöser Knochen mit kollagenfaserreichen Bindegewebe und herdförmig mukoide Drüsen; Herdförmig reaktiv-hyperplastisches Plattenepithel
5.	KSt	m	Chronische, granulierende und fibrosierende Entzündung mit spärlich eingelagertem Knochengewebe; Rezidiv: teilweise offenbar neugebildetes Knochengewebe mit unspezifischer fibrosierender und fokal granulierender und florider Entzündung bzw. Osteomyelitis
6.	KG	w	Aktinomykose mit Granulationsgewebe, teil Plattenepithelial überkleidet. Somit ist von einer Aktinomykosis-bedingten Osteomyelitis auszugehen
7.	KSi	w	Knochen und Weichgewebe mit einer Osteonekrose und chronisch florider Entzündungsreaktion
8.	MRu	w	Osteomyelitis bei Aktinomykose
9.	PK	m	Floride, Granulierende, fibrosierende Entzündung Bakteriell bedingte Osteonekrose im Bereich des Alveolarkamms Regio 25 bis 27
10.	SJ	m	Unspezifische, granulierende, teilweise floride eitrig sowie sequestrierende Osteomyelitis; an diesem Befund sollte in erster Linie eine Aktinomykose erwogen werden
11.	VE	m	Ausgeprägte floride chronische sklerosierende mit Knochenneubildung einhergehende Osteomyelitis des OK

Tabelle 6: Pathohistologische Ergebnisse der Bisphosphonatpatienten

### 3.2.11 Mikrobiologische Ergebnisse

Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse lagen für die Patienten mit Bisphosphonattherapie nicht vor. Allerdings wurden bei der pathohistologischen Untersuchung bei fünf Patienten Actinomyceten nachgewiesen (siehe Kapitel 3.2.10).

### 3.2.12 Laborwerte

Für sieben von elf Patienten lagen präoperative Laborwerte vor:

Patient	Geschlecht	Labor
A.M.	m	Glucose+ (212mg/dl); Erythrozyten- (4,4T/l); MCV + (97 fl);
H.M.	w	Thrombozyten+ (435 G/l); Hkt- (41%)
K.St.	m	Hb-(10,9g/dl); Hämatokrit-(33%); MCV- Monozyten+(7.0%); Basophile-(0,01%); Erythrozyten-(3,8T/L)
M.Ru.	w	Leukozyten+(12,03G/l); Erythrozyten-(4,0 T/l); Hb-(10,5g/dl); Hkt-(33%); Thrombozyten+(576G/l)
P.K.	m	Erythrozyten- (4,1 T/l); Hb- (11,8g/dl); Hkt-(35%)
S.J.	m	Erythrozyten- (3,63T/l); Hb-(10,9g/dl); Hkt- (32,8%)
V.E.	w	Chlorid+ (107 mmol/l); Erythrozyten- (3,1T/l); Hb- (10,2g/dl); Hkt-(32%); MCV+(103fl); Thrombozyten- (155G/l)

Tabelle 7: Präoperative Laborwerte der Bisphosphonatpatienten

Bei sechs Patienten waren die Erythrozytenwerte erniedrigt (w:m=2:4), bei weiteren sechs Patienten der Hämatokrit niedrig (w:m=3:3). Der Hämoglobinwert war bei fünf Patienten niedrig (w:m=2:3). Der Thrombozytenwert war bei zwei weiblichen Patientinnen erhöht, bei einer Patientin erniedrigt. Bei einem männlichen Patienten war der MCV erniedrigt, bei zwei Patienten erhöht (w:m=1:1).

### 3.2.13 Mögliche auslösende Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Bei neun der elf Patienten ging eine Extraktion der Osteonekrose voraus (sechs weiblich, drei männlich). Bei einer Patientin konnte kein möglicher auslösender Faktor ermittelt werden. Bei einem männlichen Patienten wurde ein Hautabszess als möglicher vorausgehender Faktor angegeben.

### **3.3 Patienten mit chronischer Osteomyelitis**

#### **3.3.1 Geschlecht- und Altersverteilung**

In der Gruppe der Patienten ohne Bisphosphonattherapie waren 12 der 33 erkrankten Personen männlichen und 21 weiblichen Geschlechts.

Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 45,33 Jahren (9-88 Jahren), bei den Männern 50,92 Jahre (10-88 Jahre) und den Frauen 42,14 Jahre (9-81 Jahre).

#### **3.3.2 Lokalisation**

In der Gruppe der Patienten ohne Bisphosphonattherapie war bei zwei Patienten (ein Mann, eine Frau) nur der Oberkiefer betroffen, bei den 31 anderen Patienten allein der Unterkiefer.

#### **3.3.3 Symptomatik**

Das Erscheinungsbild der Osteomyelitis wurde in den Patientenakten nur ungenau und wenig ausführlich beschrieben.

Schmerzen und leichte bis ausgeprägte Schwellungen wurden von allen Patienten angegeben. Zwei Patienten berichteten, schon länger als ein Jahr intermittierende Fieberschübe gehabt zu haben, eine Patientin litt unter abendlichen subfebrilen Temperaturen. Bei zwei Patienten waren geschwollene Lymphknoten palpabel, bei drei Patienten lag eine Kieferklemme vor. Eine Hypästhesie des N. mandibularis bestand bei drei Patienten. Bei einer Patientin war eine Auftreibung des Unterkiefers erkennbar.

Bei Patienten, bei denen zuvor ein oder mehrere Zähne extrahiert worden waren, oder bei denen operative Eingriffe durchgeführt worden waren, wurde über massive Wundheilungsstörungen und fehlende Granulation berichtet. Bei fünf Patienten kam es zu einer Schleimhautdehizens der betroffenen Kieferregion mit freiliegendem Knochen.

Funktionseinschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes waren bei allen Patienten feststellbar. Sie bestanden aus eingeschränkter Mundöffnung und Kaubeschwerden, was die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigte.

Bei jeweils zwei Patienten in der Gruppe der Patienten ohne Bisphosphonattherapie kam es zu einer Fistelbildung nach extraoral.

### **3.3.4 Begleit- und Vorerkrankungen**

Bei den Patienten, die keine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, lagen folgende Vorbeziehungweise Begleiterkrankungen vor (siehe auch Kapitel 7.3, Tabelle 20):

Sieben Patienten litten unter einer Herzerkrankung; bei vier dieser Patienten waren Dysrhythmien festgestellt worden, zwei Patienten hatten einen Herzinfarkt erlitten. Folgende Lebererkrankungen lagen bei den Patienten vor (Anzahl): Hepatitis (1), Leberzirrhose (1), Fettleber (2). Eine Schilddrüsenerkrankung ließ sich bei drei Patienten feststellen. Drei Patienten litten unter Erkrankungen des Magen-Darm Traktes, drei unter Asthma.

Bei den restlichen Patienten war die allgemeine Anamnese unauffällig.

### **3.3.5 Medikation**

Hinsichtlich der zum Zeitpunkt der Erkrankung regelmäßig eingenommenen Medikamente ergab sich folgendes Bild:

Neun Patienten, die nicht mit Bisphosphonaten therapiert worden waren, nahmen regelmäßig ein Analgetikum/Antirheumatikum ein. Sieben Patienten nahmen  $\beta$ -Blocker, sechs ein Diuretikum, vier Patienten ein Magen-Darm-Präparat und vier ein Broncholytikum. Jeweils drei Patienten nahmen ein Hypothyreose-Präparat oder ein Digitoxin ein. Weitere eingenommene Präparate sind im folgenden tabellarisch dargestellt:

<b>Medikament</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Analgetikum/Antirheumatikum	9
β-Blocker	7
Diuretikum	6
Magen-Darm-Präparat	4
Broncholytikum	4
Hypothyreosepräparat	3
Digitoxin	3
Calcium-Antagonist	2
Koronarmittel	2
Antiepileptikum	2
Sedativum	2
Antidepressivum	2
Laxantium	2
Antikoagulantium	1
Antiparkinsonmittel	1
Neuropathiepräparat	1
orales Kontrazeptivum	1
Corticosteroid	1
Glykosid	1
Antiarrhythmikum	1

Tabelle 8: Medikation der Patienten ohne Bisphosphonattherapie

### 3.3.6 Mikrobiologische Ergebnisse

Für die Gruppe der Patienten ohne Bisphosphonattherapie lagen bei neun von 33 Patienten mikrobiologische Ergebnisse vor:

Patient	Mikrobiologischer Befund
C.F.	Propioni-Bakterien
H.E.	Prevotella sp. Und anaerobe gramneg. Stäbchen
H.Ir.	Aerob: spärlich vergrünende Streptokokken; spärlich koagulasenegative Staphylokokken Nachweis von Mycobakterium tuberculosis
H.S.	Nach Anreicherung koagulasenegative Staphylokokken
L.U.	Aerob: vereinzelt koagulasenegative Staphylokokken
L.M.	Aerob: mäßig viel Staphylococcus aureus; erst über die flüssige Vorkultur koagulaseneg. Staphylokokken
M.Ro.	Aerob: sehr spärlich koagulasenegative Staphylokokken
R.N.	Eikenella corrodens, Capnocytophagus sp.
T.H.	Spärlich aerobe vergrünende Streptokokken

Tabelle 9: Mikrobiologische Ergebnisse der Patienten ohne Bisphosphonattherapie

Bei fünf Patienten wurden Staphylokokken festgestellt, bei zwei Patienten wurden Streptokokken nachgewiesen. Bei jeweils einem Patienten wurden Propionibakterien, Prevotellaspezies und anaerobe Stäbchen, einmal Eikenella corrodens bei gleichzeitigem Vorhandensein von Capnocytophagus nachgewiesen.

### 3.3.7 Pathohistologische Ergebnisse

Bei allen Patienten wurden Proben zur pathohistologischen Untersuchung eingesandt. Bis auf eine Probe, die durch das Knochentumor-Referenzzentrum des Instituts für Pathologie der Universität Basel befundet wurde, wurden alle anderen durch das Pathohistologische Institut der Universität Bonn untersucht.

Bei fast allen Patienten wurde der Begriff „Osteomyelitis“ in der pathohistologischen Diagnose als Beschreibung der Erkrankung verwendet, jedoch immer in Zusammenhang mit unterschiedlichen Beschreibungen.

	Patient	Pathohistologisches Ergebnis
1.	B.M	Chronisch fibrosierende Osteomyelitis mit sklerosierenden Umbauvorgängen des Kieferknochengewebes
2.	D.S.	Chronische, fibrosierende, örtlich floride Osteomyelitis
3.	H.Iv.	Chronisch-granulierende z.T. eitrige Osteomyelitis
4.	H.E.	Chronische Osteomyelitis
5.	H.Ir.	Spongioser Knochen mit granulierender und vernarbender Entzündung
6.	H.L.	Chronische Osteomyelitis
7.	H.H.	Nekrotisches Knochengewebe mit florider granulierender und in Fibrose übergehender Entzündung (Osteomyelitis)
8.	H.S.	Chronische, an Entzündungszellen arme Osteomyelitis
9.	K.K.	Chronische, aber auch floride granulierende und vernarbende Entzündung
10.	L.C.	Chronisch offenbar auch resorptive Entzündung des Markgewebes insbesondere in Nachbarschaft zu neugebildetem Geflechtknochen
11.	L.U.	Chronisch fibrosierende Osteomyelitis mit knöchernen Umbauvorgängen. Fokale Knochennekrosen.
12.	L.F.	Chronische Osteomyelitis
13.	L.M.	Chronische Osteomyelitis/sklerosierende Ostitis linker Oberkiefer;; ausgedehnte reaktive Knochenneubildung mit leichtgradiger Markraumfibrose und minimaler chronischer unspezifischer Entzündung wie bei chronisch sklerosierender bzw. chronischer multifokaler rekurrerender Osteomyelitis
14.	M.R.	Streckenweise nekrotischer Knochen mit unspezifischer, granulierender, abschnittsweise vernarbender Entzündung mit dem Bild einer Osteomyelitis; Chronische granulierende und vernarbende Weichgewebsentzündung mit perifokaler Knochensklerose und Einschluß avitaler kleiner Knochenfragmente; Chronisch granulierende Weichgewebsentzündung mit Übergriff auf teilweise neugebildeten, sklerosierten Knochen im Sinne einer chronisch-sklerosierenden Osteomyelitis
15.	M.D.	Floride chronische granulierende und vernarbende Weichgewebsentzündung mit Übergriff auf narbig sklerosiertes, neugebildetes Knochengewebe
16.	M.Ro.	(leichte floride chronische, granulierende und fibrosierende Weichgewebsentzündung) und Osteomyelitis

Tabelle 10: Pathohistologische Ergebnisse der Patienten ohne Bisphosphonattherapie (Fortsetzung auf Seite 40)

17.	M.U.	Chronisch fibrosierende, mit umfangreicher Ausbildung von Geflechtknochen einhergehende Osteomyelitis
18.	P.D.	Geringe floride, chronische, unspezifische Osteomyelitis
19.	R.P.	Örtlich recht kräftige, floride chronische, granulierende Entzündung um Knochensequester, gut vereinbar mit einer chronischen Osteomyelitis
20.	R.N.	Mäßiggrade chronische, sklerosierende, mit ausgeprägten Knochenneubildungsvorgängen einhergehende Osteomyelitis; z.T. floride chronische Osteomyelitis
21.	R.E.	Sklerosierende Osteomyelitis mit Sequesterbildung
22.	S.A.	Zeichen stattgehabten Knochenumbaus, teilweise in Verbindung mit kalzifizierten Sklerosierungen in ehemaligem Markraumgewebe, des weiteren periostale Vernarbungen und kleinen Fremdstoffresten
23.	S.C.	Chronische Osteomyelitis
24.	S.U.	Osteomyelitis
25.	T.H.	Partiell nekrotisches Knochengewebe mit teils eitriger und granulierender, teils fibrosierender Entzündung sowie Narbengewebe
26.	W.F.	Floride chronisch granulierende und einschmelzende Weichgewebsentzündung mit Einbeziehung mikrotrabekulären, teilweise neugebildeten Knochengewebes im Sinne einer Osteomyelitis

Tabelle 10: Pathohistologische Ergebnisse der Patienten ohne Bisphosphonattherapie (Fortsetzung von Seite 39)

### **3.3.8 Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren wurden Nikotin- und Alkoholkonsum und sonstige Risikofaktoren, die die Durchblutung beeinflussen, erfasst.

16 Patienten (48,5%) gaben an, entweder in der Vergangenheit oder zum Aufnahmezeitpunkt regelmäßig geraucht zu haben. Vier Patienten (12%) konsumierten täglich Alkohol. Drei Patienten litten unter Diabetes mellitus.

### **3.3.9 Laborparameter**

Für die Patienten, die keine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, sah die Verteilung folgendermaßen aus: Die Thrombozytenwerte waren bei acht weiblichen Patienten erhöht, der



Anteil am weiblichen Anteil des Patientenguts liegt somit bei 35,7%. Die Erythrozytenwerte lagen bei vier weiblichen und einem männlichen Patienten unter dem Normbereich.

Der Hämoglobinwert war bei fünf weiblichen und drei männlichen Patienten erniedrigt. Der Hämatokrit war bei zehn Patienten niedrig (w:m=9:1). Der MCV war bei zwei Patientinnen erniedrigt, bei zwei Patientinnen hingegen erhöht (siehe Tabelle 18, Kapitel 7.1)

	Normwerte	Anzahl der Patienten <b>Über</b> Normwert o. im oberen Normbereich		Anzahl der Patienten <b>Unter</b> Normwert o. im unteren Normbereich	
		m	w	m	w
Geschlecht					
Thrombozyten	140000 – 345000/ $\mu$ l	---	8	---	---
Erythrozyten	M 4,5-5,9 Mill./ $\mu$ l W 4,0-5,2 Mill./ $\mu$ l	---	---	1	4
Hämoglobin	M 14,0-18,0 g/dl W 12,0-16,0 g/dl	---	---	3	5
Hämatokrit	M: 40-52 %, W 37-48 %	---	---	1	9
MCV	81-100 $\mu$ m <sup>3</sup>	---	2	---	2

Tabelle 11: Auffällige Laborparameter der Patienten ohne Bisphosphonattherapie

### **3.3.10 Mögliche auslösende Faktoren der chronischen Osteomyelitis**

Bei zehn Patienten war eine Extraktion eines Zahnes oder mehrerer Zähne in der betroffenen Region vorausgegangen. Sieben Patienten unterzogen sich ursprünglich einem operativen Eingriff (zwei Mal operative Zahnentfernung Regio 38, ein Mal operativer Eingriff bei fibröser Dysplasie (Regio 44-48), ein Mal operativer Eingriff bei Myxom. Bei sechs Patienten war der Sensibilitätstest bei einem oder mehreren Zähnen negativ und/oder eine „apikale Parodontitis“ lag vor. Nach durchgeführter Wurzelspitzenresektion erkrankten vier Patienten an einer Osteomyelitis. In einem Fall kam es zu einer Chronifizierung einer infizierten Fraktur. Ein Patient hatte eine infizierte Nasopalatinale Zyste und ein Mal wurde die Diagnose „Periostitis/Osteomyelitis wegen Hyperaktivität der Kaumuskelatur“ gestellt.

Bei sechs Patienten konnte retrospektiv keine mögliche Ursache der chronischen Osteomyelitis ermittelt werden.

<b>Ursache</b>	<b>Anzahl Patienten männlich</b>	<b>Anzahl Patienten weiblich</b>	<b>Anzahl Patienten gesamt</b>
Unbekannt/andere Ursachen	3	3	6
Post extractionem	3	7	10
Post Weisheitszahnentfernung	1	1	2
Post Tumorentfernung (fibröse Dysplasie/Myxom)	1	1	2
Post Wurzelspitenresektion	2	2	4
negativer Sensibilitätstest/Parodontitis apicalis	1	5	6
Fraktur	1	0	1
Periostitis/Osteomyelitis	0	1	1
Infizierte Zyste	1	0	1
Summe	13	20	33

Tabelle 12: mögliche auslösende Faktoren der chronischen Osteomyelitis

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Heutzutage stellt sich die Frage, bei wie vielen von denen in der Literatur als chronische Osteomyelitis beschriebenen Erkrankungen es sich eventuell um bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen handelt. Im Rahmen dieser Arbeit soll diese Frage für die Patienten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Bonn im Zeitraum von 1995 – 2005 beantwortet werden.

Weiterhin werden mögliche ätiologische Faktoren der Patienten mit chronischer Osteomyelitis diskutiert und in Bezug zur Literatur gesetzt.

### **4.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose**

#### **4.2.1 Geschlechtsverteilung bei Bisphosphonatpatienten**

Bei unseren Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, war das männliche Geschlecht (vier Patienten) weniger häufig als das weibliche Geschlecht (sieben Patienten) betroffen (1:1,75; m:w). Die Verteilung entspricht prozentual exakt der Geschlechtsverteilung der Patienten ohne Bisphosphonattherapie (12 Männer zu 21 Frauen = 1:1,75).

Im Patientengut von Ruggiero et al. (2004) waren 18 der 63 Patienten männlichen und 45 weiblichen Geschlechts (1:2,5; m:w). Abu-Id et al. (2006) fanden eine Geschlechtsverteilung von 1:2,04 (m:w) (siehe Tabelle 13, Kapitel 4.2.2).

Warum das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist, ist unbekannt.

#### **4.2.2 Altersverteilung bei Bisphosphonatpatienten**

Bei den Patienten mit Bisphosphonattherapie betrug das Durchschnittsalter 64,5 Jahre. Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Fällen weitestgehend überein (siehe Tabelle 13).

<b>Autor</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Geschlechtsverteilung (w:m)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>
Eigene Untersuchung	11	1,75:1	64,5 (39-78)
Abu-Id et al., 2006	73	2,04:1	65
Ruggiero et al., 2004	63	2,5:1	62 (43-89)
Boonyapakorn et al., 2008	22	1 :1	65
Panzianas et al., 2007	23	7,7:1	78% > 60
Ficarra et al., 2005	9	2:1	62 (48-76)

Tabelle 13: Geschlechts- und Altersverteilung der Bisphosphonatpatienten des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu Patientenkollektiven anderer Autoren

#### **4.2.3 Lokalisation der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Bisher wurden Nekrosen unter Bisphosphonattherapie nur im Kieferbereich beobachtet. Warum der Effekt von Bisphosphonaten auf Kieferknochen anders ist als auf andere Knochen, ist noch nicht endgültig geklärt. Bekannt sind Unterschiede in der Entwicklung der Kieferknochen bezüglich der Knochenstruktur und der Durchblutung. Eine erhöhte Anfälligkeit der Kieferknochen aufgrund ihrer konstant hohen Belastungen durch mastikatorische Aktivitäten, sowie Schlucken oder Reden wird vermutet (Sambrook und Ebeling, 2006).

Weitere mögliche Gründe sind laut Piesold et al. (2006):

- Die desmale Ossifikation der Kiefer (Osteoblasten können sich hier aus undifferenzierten Mesenchymzellen entwickeln)
- Die Möglichkeit der Kontamination des Knochens ohne Verletzung des Teguments (dentogen)
- Der Kieferknochen wird häufig der Sekundärheilung überlassen (zum Beispiel nach Extraktion)
- Durch die dünne Schleimhautbedeckung ist eine Keimkontamination bei relativ geringen Verletzungen möglich

Die Kieferknochen unterliegen einer hohen Knochenumbaurate, damit ihre mechanische Kompetenz aufrechterhalten werden kann. Bisphosphonate lagern sich hauptsächlich in den Regionen aktiven Knochenumbaus an, was eine erhöhte Konzentration im Kieferbereich verglichen mit anderen Knochen erklären könnte (Bertoldo et al., 2007).

Im vorliegenden Patientengut war der Unterkiefer zu 55% betroffen, der Oberkiefer zu 33% und zu 9% beide Kiefer. Auch in der bestehenden Literatur wurde der Unterkiefer von vielen Autoren als am häufigsten betroffene Region angegeben. So fanden Abu-Id et al. (2006) in einem Patientengut von 73 Patienten eine Verteilung von 74% im Unterkiefer zu 16% im Oberkiefer. Zu 5% waren beide Kiefer betroffen.

Marx (2005) fand in seinem Patientengut von 119 Patienten eine Verteilung von 68,1% in der Mandibula, 27,7% in der Maxilla und 4,2% in beiden Kiefern.

#### **4.2.4 Symptomatik der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Die typischen Symptome einer Bisphosphonat-assoziierten Nekrose stimmen in weiten Teilen mit denen der chronischen Osteomyelitis überein. Schmerzen, Weichteilschwellung, Infektion, Zahnlockerung, Sekretabsonderung, freiliegendes knöchernes Gewebe bis zur Sequestrierung, Dysästhesien und Anästhesien wie des N. alveolaris inferior und auffälliger Foetor ex ore können bei beiden Krankheitsbildern auftreten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004; Piesold et al., 2006). Ruggiero et al. (2004) geben als typische Symptome freiliegenden Knochen und Schmerzen an.

Somit ist eine Abgrenzung anhand klinischer Symptome nicht möglich. Eine bekannte Bisphosphonateinnahme in der Anamnese macht eine Bisphosphonat-assoziierte Nekrose wahrscheinlich.

Ein langer symptomloser Krankheitsverlauf der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose ist möglich, dieser kann aber bei auftretender Infektion sehr schnell symptomatisch werden. Erkennbar wird das Krankheitsbild auch, wenn entstehende scharfe Knochenkanten das Weichgewebe verletzen.

Marx (2005) fand in seinem Patientengut folgende Verteilung: In 31,1% verlief die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose asymptomatisch, 68,9% der Patienten litten unter Schmerzen, in lag 23,5% erhöhte Zahnbeweglichkeit und 17,6% nicht heilende Fisteln vor.

Mögliche Krankheitszeichen vor Auftritt der manifesten Osteonekrose sind: plötzliche Veränderung des parodontalen Gewebes und der Schleimhaut, Wundheilungsstörungen der Mundschleimhaut, unklarer Schmerz in der Mundhöhle, Zahnlockerung und eine Weichteilinfektion (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004).

Laut der der Expertengremiumempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004) sollte bei Verdacht auf bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose ein OPG angefertigt und eine Tomographie durchgeführt werden, um andere Ursachen wie Zysten oder retinierte Zähne auszuschließen.

In unserem Patientengut verlief die Erkrankung bei allen Patienten symptomatisch. Es lagen hauptsächlich die oben genannten Symptome vor (siehe Kapitel 7.2, Tabelle 19). Alle Patienten litten bei Erstvorstellung unter Schmerzen, freiliegender Knochen war bei drei Patienten erkennbar. Bei sechs Patienten wurden Wundheilungsstörungen angegeben, putride Entzündungen lagen bei fünf Patienten vor. Bei zwei der Patienten war der Unterkiefer verdickt aufgetrieben, ein Patient litt unter einer Kieferklemme, Lymphknoten waren bei einem Patienten palpabel und bei einem Patienten lag eine Lockerung mehrerer Zähne in der betroffenen Region vor.

#### **4.2.5 Begleit- und Vorerkrankungen**

Bei drei der sieben weiblichen Patienten des vorliegenden Patientengutes war ein Mammakarzinom diagnostiziert worden, bei einer Patientin ein Immunozytom, und bei zwei Patientinnen ein Plasmozytom. Eine Patientin litt unter Osteoporose. Drei der vier männlichen Patienten hatten ein Prostatakarzinom, ein Patient ein multiples Myelom.

In einer Analyse von 5,5 Mio. Patienten in England traten Osteonekrosen bei Krebspatienten viermal häufiger als in der Gesamtpopulation auf (Tarassoff und Csermak, 2003).

Zwei der elf Patienten, die mit Bisphosphonaten therapiert wurden, wurden während des Anamnesezeitpunktes mit Zytostatika behandelt.

Bei den anderen Patienten ist davon auszugehen, dass sie eine Chemotherapie erhalten hatten und eventuell vor der Aufnahme der Anamnese mit Glukokortikoiden behandelt worden sind.

#### **4.2.6 Medikation**

Zytostatika und Steroidpräparate müssen als möglicher ätiologischer Faktor einer chronischen Osteomyelitis mit in Betracht gezogen werden.

Chemotherapie und Medikamente wie Steroide können endotheliale Zellschädigungen auslösen und Störungen der Mikrozirkulation der Kiefer beschleunigen, die unter Umständen zu Thrombosen der versorgenden Endarterien führt (Lenz et al., 2005).

1982 berichtete Schwartz über Kieferosteonekrosen als Komplikation einer Chemotherapie bei zahnlosen Patienten (Lenz et al., 2005). Laut Schwartz (1982) ist die Anfälligkeit von normalem Gewebe mit hoher zellulärer Reproduktionsrate (wie das orale Epithel oder das Knochenmark der Kieferknochen) für die Chemotherapeutika eine mögliche Erklärung hierfür. Die Infektionsabwehr der Kiefer ist unter Chemotherapie auch deshalb reduziert, da sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunabwehr beeinträchtigt ist. Durch zusätzliche mikrobielle und physische Belastungen wird die Mundhöhle bei Chemotherapiepatienten komplikationsanfällig.

Die Kombination zytostatischer Chemotherapeutika und Bisphosphonaten wurde auch von anderen Autoren als Risikofaktor für eine Osteonekrose angegeben (Höfert und Eufinger, 2004; Ruggiero et al., 2004; Schirmer et al., 2005).

In unserem Patientengut waren acht Patienten mit einer Chemotherapie behandelt worden, eine dieser Patientinnen mit Interferonen. Bei zwei Patientinnen liegt die Vermutung nahe, dass sie auf Grund metastasierender Mammakarzinome ebenfalls eine Chemotherapie erhielten. Dies ließ sich jedoch nicht den Akten entnehmen.

Es wurde die Beobachtung gemacht, dass unter Chemotherapie auftretende Läsionen reversibel sind und nach einer kurzen Therapieunterbrechung abheilen. Die unter Bisphosphonattherapie auftretenden Läsionen sind hingegen therapieresistent (Schwartz, 2004; Schirmer et al., 2005).

#### **4.2.7 Risikofaktoren**

In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (2006) wird bei der Entstehung der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose ein multifaktorielles Geschehen vermutet. Zu den Risikofaktoren für die Bisphosphonat-assoziierte Nekrose zählen alle Faktoren, die die Durchblutung und die Wundheilung beeinflussen.

Folgende Faktoren führen bei gleichzeitiger Einnahme von Bisphosphonaten zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Nekrose im Kieferbereich (Piesold et al., 2006):

- Begleittherapie mit Steroiden
- Immuntherapie
- Chemotherapie (v.a. in Kombination mit mit Radiatio in Kopf/Halsbereich)
- Koagulopathien
- Mangelernährung
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- höheres Alter
- lokale Faktoren (Infektionen des Parodontium, andere parodontale Erkrankungen, schleimhautgetragener Zahnersatz, invasive Eingriffe)

Die Risikofaktoren „Begleittherapie mit Steroiden“, „Immuntherapie“, „Chemotherapie“ wurden gesondert in Kapitel 4.2.6 behandelt.

Vier Patienten unseres Patientengutes gaben an, regelmäßig Nikotin konsumiert zu haben, zwei Patienten litten unter Alkoholabusus. Ein Patient war an Diabetes mellitus erkrankt, zwei Patienten hatten ein auffallend schlecht konservierend und/oder prothetisch versorgtes Gebiss. All diese Faktoren können zur Entwicklung der Osteonekrose beigetragen haben.



#### **4.2.8 Risikogruppen**

Die Patienten mit Bisphosphonatmedikation können zwei Risikogruppen zugeordnet werden (Piesold et al., 2006):

##### **Hochrisikopatienten**

Patienten, die mit einer intravenösen Bisphosphonattherapie und häufig zusätzlich mit Chemo-, Strahlen- oder Kortikoidtherapie behandelt werden. Meist handelt es sich hierbei um Patienten mit malignen Grunderkrankungen und Knochenmetastasen.

##### **Niedrigrisikopatienten**

Patienten mit alleiniger Bisphosphonattherapie. Meist handelt es sich hierbei um Patienten mit nicht kortikoidinduzierter Osteoporose.

Es wurde festgestellt, dass vor allem Patienten mit metastasierenden Tumoren, die über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten Zolendronat oder Pamidronat erhalten hatten, eine Osteonekrose der Kiefer entwickelten. Aus diesem Grund wird eine besonders gute Prävention für diese Patientengruppe gefordert (Piesold et al., 2006).

In unserem Patientengut hatten drei der sieben weiblichen Patienten ein Mammakarzinom, eine Patientin ein Immunozytom und zwei ein Plasmozytom. Von den vier männlichen Patienten waren drei an einem Prostatakarzinom erkrankt und einer an einem multiplen Myelom.

Zehn der elf Patienten (90,9%) unseres Patientengutes können der Hochrisikogruppe zugeordnet werden, eine Patientin der Niedrigrisikogruppe (Osteoporosemedikation).

Ruggiero et al. (2004) untersuchten 63 Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt worden waren: sieben Patienten waren an Osteoporose erkrankt und hatten zuvor keine maligne Erkrankung und/oder waren mittels Chemotherapie behandelt worden. Alle anderen Patienten hatten eine der folgenden Erkrankungen: Brustkrebs, multiples Myelom, Prostatakrebs, Lungenkrebs, uterines Leiomyosarkom, Plasmozytom, Leukämie. Der Anteil der Patienten, die der Niedrigrisikogruppe zugerechnet werden können, beträgt hier 11,1%.

#### **4.2.9 Pathohistologie bei Bisphosphonatpatienten**

Die pathohistologischen Befunde unseres Patientengutes waren recht vielfältig. Am häufigsten war von chronischer, granulierender und fibrosierender Entzündung die Rede.

Hansen et al. (2006) verglichen die histologischen Ergebnisse von acht Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt worden waren, mit denen von zehn Osteoradionekrosepatienten. Histologisch erschien der Knochen bei den Bisphosphonatpatienten diffus und uneinheitlich (mit Nekrosen durchsetzt), wohingegen bei den Osteoradionekrosepatienten die Nekrosegebiete größer waren, und keine diffuse Verteilung der nekrotischen Areale vorlag. In allen Fällen wurden Actinomyceten nachgewiesen. In fünf der acht Bisphosphonattfälle und in sechs der zehn Osteoradionekrosefälle wurden zahlreiche Osteoklasten in der Nähe zu vitalem Knochen nachgewiesen, was ein Zeichen von erhöhter Knochenresorption ist. Pseudoepitheliomatöse Hyperplasien wurden bei fünf von acht Bisphosphonatpatienten, und bei sieben von zehn Osteoradionekrosepatienten gefunden. Hansen et al. (2006) vermuten, dass Actinomyceten in den chronischen, nicht heilenden inflammatorischen Prozessen beider Krankheitsbilder gemeinsam mit der erhöhten Osteoklastenzahl bei den osteolytischen Prozess eine Rolle spielen. In unserem Patientengut wurde bei fünf Patienten der pathohistologische Nachweis von Actinomyceten erbracht, das entspricht einem prozentualen Anteil von 45 % (siehe auch Kapitel 4.2.10).

#### **4.2.10 Mikrobiologie/Keimspektrum bei Bisphosphonatpatienten**

In unserem Patientengut sticht besonders der hohe Anteil der Actinomyceten (45%, fünf Patienten) hervor. Dies ähnelt den Ergebnissen von Abu-id et al. (2006), in deren Patientengut bei neun von 17 Patienten (52,9%) eine massive Kolonisation mit Actinomyceten festgestellt wurde. In diesem Patientengut waren häufig chronisch-fibrosierende und floride und eitrig Osteomyelitiden diagnostiziert worden. Die ungewöhnliche Häufung von Aktinomykosen deuten auf einen bakteriellen Kofaktor der Entzündungen hin (Abu-Id et al., 2006).

#### **4.2.11 Ätiologie der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Die erwünschte Wirkung der Bisphosphonate erfolgt durch die Hemmung der Knochenresorption, indem die Rekrutierung und die Aktivität von Osteoklasten beeinträchtigt wird.

Sowohl die Durchblutung der Kiefer als auch ihr Knochenumsatz sind wesentlich höher als der anderer Knochen. Dies hängt zum einen mit der täglichen starken Belastung der Kieferknochen, als auch mit der Anwesenheit der Zähne selbst zusammen, was ein tägliches Remodelling um das parodontale Ligament erfordert. Die Kieferknochen unterliegen einer hohen Knochenumbaurate, damit ihre mechanische Kompetenz aufrechterhalten werden kann. Dentale oder parodontale Erkrankungen können die lokale Knochenumsatzrate noch steigern. Bisphosphonate lagern sich hauptsächlich in den Regionen aktiven Knochenumbaus an. Diese Zonen, in denen eine Akkumulation der Bisphosphonate erfolgt, werden von neuen Knochenschichten umgeben, die Bisphosphonate verbleiben darunter lange Zeit biologisch inaktiv.

Aufgrund dieser Tatsachen reichern sich in den Kieferknochen besonders hohe Mengen von Bisphosphonaten an.

Zusammen mit chronischen dentalen Erkrankungen und invasiven Behandlungen, sowie der dünnen Beschaffenheit der Mukosa über dem Knochen schafft diese Konzentration von Bisphosphonaten in den Kiefern die Voraussetzung für einen schlecht heilenden Knochen und somit für eine bisphosphonat-assoziierte Nekrose.

Eingriffe im Kieferbereich, die eine offene Knochenwunde erzeugen, heilen gewöhnlich schnell und ohne Infektion. Dies geschieht in Folge der Osteoklastenaktivierung und der anschließenden Aktivierung der Osteoblasten. Wenn die im Kieferknochen lagernden Bisphosphonate durch Aktivierung der Osteoklasten nach einem operativen Eingriff freigesetzt werden, induzieren sie jedoch eine Apoptose der Osteoklasten. Die Osteoklastenlebensdauer wird vermindert und die Osteoklastenaktivität an der Knochenoberfläche wird inhibiert. Diese Inhibition der osteoklastären Knochenresorption beeinträchtigt die Knochenheilung aufgrund der verminderten Produktion von Zytokinen, und die Anregung der Osteoblastenbildung aus der Stammzellpopulation sinkt: Der Knochen wird azellulär und ist dem Risiko der Osteomyelitis und der Nekrose ausgesetzt (Bertoldo et al., 2007, Ruggiero et al., 2004).

Der Osteoklasteninhibitionseffekt der Bisphosphonate verursacht ein Stillstand des Remodelling und eine geringere Knochenumsatzrate und ist somit Auslöser der Nekrosen.

Bereits bekannt war, dass die Inhibition der Knochenneubildung die Knochenqualität während des Wachstums und der Frakturheilung beeinflussen kann (Ruggiero et al., 2004).

Weiterhin soll die Neoangiogenese durch Bisphosphonate gehemmt werden (Marx et al., 2005).

Ruggiero et al. (2004) bringen die Pathogenese der osteonekrotischen Prozesse ebenfalls mit einer lokalisierten vaskulären Insuffizienz in Verbindung. Die Kapillaren des Knochens werden stenotisch und eine Avaskulärität des Knochens resultiert. Da während der Testphase der Bisphosphonate keine Kieferosteonekrosen aufgetreten waren, wird eine Aufsummierung der ischämischen Effekte in vivo vermutet.

Eine nur auf experimentellen Nachweisen gründende Theorie besagt, dass Pamidronat und Zoledronat die kapilläre Neoangiogenese verhindern. Laut Fournier (2002) wird die kapilläre Tunnelbildung herabgesetzt, der vaskuläre epitheliale Wachstumsfaktor behindert, sowie die Gefäßsprossung herabgesetzt. Dies wurde in vitro und im Versuch an der Ratte nachgewiesen.

Durch die fehlende Umsetzung von Reparationsreizen soll es ferner zu einer Aufsummierung von Mikrofrakturen kommen (Plotkin et al., 1999; Mashiba et al. 2001).

Als weitere bekannte Nebenwirkungen der Bisphosphonate können Schleimhautulzerationen des oberen Verdauungstraktes auftreten. Ein erhöhtes Risiko von Epitheldefekten auf dem Kieferknochen könnte wegen der damit verbundenen Entstehung einer Keimeintrittspforte zur Ausbildung einer Osteonekrose führen (Abu-Id et al., 2006).

Andere Autoren halten die Pathogenese für nicht endgültig geklärt, es existieren verschiedene weitere Theorien (Hellstein und Marek, 2005):

- Hemmung von Zelladhäsion und –invasion
- Hemmung der Wachstumsstimulation
- Modulation immunologischer Prozesse
- Hemmung der Enzyme des Mevalonsäure-Zyklus durch Aminobisphosphonate
- Steigerung der osteoblastären Synthese von Kollagen Typ 1

- Hemmung von Prostaglandin E2, von proteolytischen Enzymen, Interleukin 1 und 6 u.a. Zytokine
- Beeinflussung afferenter Nervenfasern im Knochen mit Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden und Neuromodulatoren an den Nervenendigungen

#### **4.2.12 Auslösende Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

In unserem Patientengut wurde bei insgesamt neun von elf Patienten mit Bisphosphonattherapie (82%) vor der Erkrankung eine Zahnextraktion durchgeführt, von diesen Patienten waren sechs weiblichen und drei männlichen Geschlechts. Bei zwei Patienten (9%) konnte keine direkte Ursache, kein auslösendes Element gefunden werden.

Auch in der bestehenden Literatur wurde von mehreren Autoren eine vorausgehende Zahnextraktion als auslösender Faktor der Osteonekrose unter Bisphosphonattherapie beschrieben (Marx, 2003; Migliorati et al., 2006; Ruggiero et al., 2004).

Abu-Id et al. (2006) berichteten, dass bei 52% ihres Patientenguts von 73 Patienten eine Zahnextraktion oder ein chirurgischer Eingriff der Osteonekrose vorausging. Spontan auftretende Osteonekrosen im bezahnten Kiefer fanden sie in 14%, im unbezahnten Kiefer in 34% der Fälle. Bei einem unserer Patienten wurde ein fortgeleiteter Hautabszess als möglicher auslösender Faktor angegeben.

King (2008) gab an, dass in seinem Patientengut von 481 Patienten bei 309 Patienten der auslösende Faktor eine Zahnextraktion, ein chirurgischer oder anderer invasiver dentaler Eingriff gewesen sei. 93 Patienten entwickelten hingegen eine spontane Osteonekrose.

Die Veränderung im Knochenstoffwechsel scheint gerade gemeinsam mit Extraktionen oder chirurgischen Eingriffen ein Schlüsselfaktor in der Entwicklung der Osteonekrose zu sein. Das spontane Auftreten einer Osteonekrose kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass durch den veränderten Knochenstoffwechsel schon sehr geringe auslösende Faktoren, wie zum Beispiel ein Schleimhautdefekt, ausreichend sind (Ficarra et al., 2005).

#### **4.2.13 Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Die Therapieerfolge bei der Behandlung der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose sind bis zu heutigen Tage unbefriedigend.

Einige Autoren empfehlen eine generell zurückhaltende Therapie mit Wunddebridement und lokal desinfizierenden Maßnahmen (Marx et al., 2005; Migliorati, 2003), andere hingegen großzügige Resektionen und hyperbare Sauerstofftherapie (Greenberg, 2004).

Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde empfiehlt in ihrer Stellungnahme (2006) eine lokale Revision und / oder eine langfristig offene Nachbehandlung bei kleinen Befunden. Für ausgedehntere Befunde oder bei ausbleibendem Behandlungserfolg wird eine vollständige Entfernung des nekrotische Knochens und anschließende plastische Deckung empfohlen.

Laut Marx et al. (2005) ist ein chirurgischer Eingriff bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose nicht sinnvoll. Die Begründung hierfür lautet, dass die Ätiologie dieser Erkrankung vollkommen anders ist als die der chronischen Osteomyelitis. Durch die Bisphosphonattherapie ist der gesamte Kieferknochen betroffen, ein Debridement der exponierten Areale sei unnützlich, da nicht bis in regenerationsfähige Knochengebiete hinein abgetragen werden könne. Die einzige Folge sei eine noch größere Läsion. Die Hyperbare Sauerstofftherapie, die sich in der Behandlung der Osteoradionekrose als hilfreich erwiesen hat, sei bei der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose wenig oder gar nicht von Vorteil.

Ein Absetzen der Bisphosphonate macht aufgrund der langen Halbwertszeit im Knochen und der hohen Wirksamkeit in Bezug auf die Stabilisation von Knochenmetastasen keinen Sinn. Marx et al. (2005) beantworten die Frage, was für diese Patienten getan werden kann, mit der Antwort: „Diese Patienten müssen und können mit etwas freiliegendem Knochen leben“. Die Behandlung soll schmerzbegrenzend erfolgen und soll die Progression der Läsion verhindern, Sekundärinfektionen müssen verhindert werden. Sie schlagen eine Langzeitbehandlung mit Penicillin VK 500 mg viermal täglich und Spülungen mit 0,12% Chlorhexidin vor. Bei refraktären oder stark symptomatischen Fällen soll eine zusätzliche Behandlung mit Metronidazol 500 mg dreimal täglich per os erfolgen. Bei 90,1% der Patienten ihres Patientengutes mit Schmerzen konnte so ein schmerzfreies Stadium erzielt werden (Marx et al., 2005).

Andere Autoren geben hingegen an, eine Resektion des befallenen Kieferabschnittes sei bei ausbleibendem Erfolg einer minimalinvasiven Therapie unumgänglich. Die Nekrose muss hierbei vollständig entfernt und eine spannungsfreie Defektdeckung mit gut vaskularisiertem Gewebe erzielt werden (Piesold et al., 2006, Abu-Id et al., 2006).

Ruggiero et al. (2004) empfehlen chirurgisches Debridement nur für symptomatische Patienten.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gibt 2004 an, dass ein minimales Debridement zur Reduktion scharfer Knochenkanten von Vorteil sein könnte. Zum Schutz und zur Abdeckung des freiliegenden Knochens kann eine herausnehmbare Vorrichtung (eine Tiefziehschiene oder ein dünner Acrylschutz) angefertigt werden. Zum Schutz vor einer sekundären Weichteilinfektion und dem damit verbundenen Schmerz sowie der Vorbeugung einer Osteomyelitis kann eine intermittierende oder kontinuierliche Antibiotikatherapie sinnvoll sein (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004).

#### **4.2.14 Prävention der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose**

Die Prävention der Bisphosphonatassoziierten Nekrose sollte mit dem Risikoprofil des Patienten abgestimmt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde empfiehlt in ihrer Stellungnahme (2006) die Erstellung eines individuellen Risikoprofils unter Berücksichtigung der Bisphosphonat-Medikation (Typ, Applikations-Art, Dosierung, Medikations-Dauer), der Grunderkrankung und etwaiger Kofaktoren. Es kann unterschieden werden zwischen:

- *Prophylaktischen Maßnahmen vor einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten*
- *Zahnärztliche Behandlung und Osteonekroseprophylaxe unter Bisphosphonattherapie*

##### **4.2.14.1 Prävention vor einer i.v. -Bisphosphonattherapie**

Bereits vor der Bisphosphonattherapie sollte eine Aufklärung der Patienten über die Risiken erfolgen. Eine häufige Kontrolle in Abständen von drei Monaten oder gegebenenfalls häufiger ist den Patienten zu empfehlen, außerdem sollten regelmäßig Panorama-Röntgenaufnahmen der Kiefer angefertigt werden.

Eingriffe am Kiefer, bei denen eine Knochenheilung erforderlich ist, sollten vermieden werden. Wenn die Bisphosphonattherapie kurzfristig aufgeschoben werden kann, sollten

extraktionsbedürftige Zähne sowie Zähne mit schlechter Prognose entfernt werden. Dabei sind laut der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (2006) nicht kariöse Läsionen an Prädilektionsstellen prognostisch entscheidend, sondern der Parodontalzustand der Zähne.

Zahnprothesen sollten optimal angepasst werden, nachts sollten die Patienten die Prothesen entfernen.

Onkologen sollten zu Therapiebeginn und bei jeder Nachuntersuchung eine kurze Inspektion der Mundhöhle durchführen. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, Nikotin und Alkohol zu vermeiden (Piesold et al., 2006; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004).

#### **4.2.14.2 Prävention unter laufender Bisphosphonat-Therapie**

Die Patienten sollten zu ausgezeichneter Mundhygiene angehalten werden. Ein regelmäßiger Recall sollte während der Therapie zur Früherkennung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose dienen. Zusätzlich sollte durch Überprüfung und Anpassung des eventuell vorhandenen herausnehmbaren Zahnersatzes und durch professionelle Zahnreinigungen der Erkrankung vorgebeugt werden.

Falls erforderlich, sind konservierende endodontische Behandlungen Extraktionen vorzuziehen, knochenintegrierte Zahnimplantate sind auch nach Ausheilung kontraindiziert. Notwendige Operationen sollten möglichst atraumatisch und unter antibiotischer Abschirmung durch ein Breitspektrumantibiotikum bis zur Nahtentfernung erfolgen.

Langfristige Nachkontrollen sollten in dreimonatigen Abständen oder häufiger erfolgen, wenn die Symptome andauern oder sich verschlechtern. Ein Absetzen der Bisphosphonate ist nicht sinnvoll, da wegen der langen Halbwertszeit im Knochen keine wesentliche Änderung der Bisphosphonatkonzentration im nekrotischen Gebiet erzielt werden würde (Piesold et al., 2006; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004).

#### **4.2.15 Differenzierung zur Osteomyelitis und zu anderen Osteonekroseformen**

Zwischen der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und der Osteonekrose im Zusammenhang mit Osteomyelitis sollte klar differenziert werden. Außerdem können die Osteoradionekrose, die



steroidinduzierte Nekrose, sowie die Nekrose aufgrund von seltenen Ursachen als eigenständige Krankheitsbilder angesehen werden.

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose entsteht durch einen Stillstand des Remodellings und eine geringere Knochenumsatzrate, die Folge des erwünschten Osteoklasteninhibitionseffekt sind. Dies führt zu einer Nekrose in Bereichen mit hohen Knochenumbauraten. Die Knochenareale werden azellulär und nekrotisch, die Osteoblastenrekrutierung ist herabgesetzt. Ausserdem erfolgt eine Verminderung der Osteoklastenlebensdauer und eine Inhibition der Osteoklastenaktivität an der Knochenoberfläche (Ruggiero et al., 2004).

Die Osteomyelitisnekrose, der Sequester, entsteht durch eine Thrombose der kleinen Blutgefäße des Knochens, die eine Apoptose der Osteozyten und Osteoblasten verursacht (Marx et al., 2005). Laut Piesold et al. (2006) ist eine Differenzierung der Bisphosphonatassoziierten Nekrose zur Osteoradionekrose und zu anderen Osteomyelitiden durch eine erst spät im Röntgenbild erscheinende wolkenförmige Aufhellung im Röntgenbild und eine persistierende Alveole möglich.

Marx et al. (2005) berichteten, dass die Bisphosphonat-assoziierte Nekrose der Osteopetrose ähnelt, bei der letztendlich toter Knochen produziert wird. Aus diesem Grund ist eine klare Abgrenzung gegenüber anderen Formen der Osteonekrose der Kiefer oder zu Formen der Osteonekrose der Röhrenknochen erforderlich.

Die Osteoradionekrose stellt eine Sonderform der Osteomyelitis dar, die durch eine Bestrahlungstherapie - abhängig von der Strahlenbelastung - im Kieferbereich verursacht wird (Marx und Ames, 1982).

## **4.3 Chronische Osteomyelitis**

### **4.3.1 Definition der chronischen Osteomyelitis**

Für die chronische Osteomyelitis der Kiefer gibt es in der bestehenden Literatur keine einheitliche Definition. Verallgemeinert formuliert ist die chronische Osteomyelitis der Kiefer eine entzündliche Erkrankung mit nicht immer eindeutiger Genese.

Die Mischung verschiedener Klassifizierungssysteme in der Literatur machten vergleichende Studien unmöglich und führten zu verschwommenen Klassifizierungskriterien (Baltensperger et al., 2004). Zur Differenzierung zwischen der chronischen und der akuten Osteomyelitis wurde häufig der Zeitraum der Erkrankung herangezogen. Oft wurde eine Osteomyelitis als chronisch eingestuft, wenn sie länger als einen Monat andauert (Marx, 1991; Calhoun et al., 1988; Schuknecht et al., 1997).

Andere Autoren klassifizierten eine Osteomyelitis bereits als chronisch, wenn die Symptombdauer zehn Tage überschreitet (Nordin et al., 1995). Eine umfassendere Darstellung dieser Problematik erfolgt in Kapitel 4.3.13.

### **4.3.2 Geschlechtsverteilung**

In unserem Patientengut sind Frauen häufiger als Männer von einer chronischen Osteomyelitis betroffen. Dies stimmt mit den meisten Literaturergebnissen überein. Die prozentuale Verteilung von weiblichen zu männlichen Patienten liegt in unserem Patientengut bei 64% zu 36%.

Der Grund warum Frauen häufiger erkranken ist nicht bekannt.

<b>Autor</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Geschlechtsverteilung (w:m)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>
Eigene Untersuchung	33	1,75:1	50 (9-88)
Jacobsson, 1984	21	4:1	27(8-53)
Groot et al., 1996	16	1,28 :1	45(16-69)
Koorbusch et al., 1992	35	1:3	43(19-88)
Nordin et al., 1995	23	1,3 :1	52,9(13-77)
Van Merkesteyn et al., 1997	16	1:2,2	46,3(11-78)
Montonen et al., 1993	34	1,15 : 1	29(5-67)

Tabelle 14: Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten mit chronischer Osteomyelitis des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu Patientenkollektiven anderen Autoren

### **4.3.3 Altersverteilung**

Die chronische Osteomyelitis kann in jedem Alter auftreten, Personen unter 20 und über 60 Jahren sind jedoch seltener betroffen. Feifel et al. (1997) ermittelten in einem Patientengut von 49 Patienten einen Altersgipfel der Erkrankung zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr. Dies stimmt mit unserem Patientengut teilweise überein (Altersgipfel zwischen 40-50 und 60-70 Jahren).

In der bestehenden Literatur ist bisher keine altersabhängige Geschlechtsverteilung beschrieben worden. Der höhere Anteil der Männer zwischen 60 und 70 Jahren in dieser Studie ist auffällig, bei der Größe unseres Patientengutes aber nicht aussagekräftig. Im Alter von 70 bis 80 Jahren erkrankten wieder mehr Frauen als Männer.

#### **4.3.4 Lokalisation**

Sowohl in der Literatur als auch in unserem Patientengut ist der Unterkiefer weitaus häufiger als der Oberkiefer von der chronischen Osteomyelitis betroffen. Der Grund hierfür ist bisher nicht eindeutig geklärt. In der Literatur kommt die Osteomyelitis im Unterkiefer ca. 7-15 mal häufiger vor als im Oberkiefer (Baltensperger et al., 2004; Koorbusch et al., 1992)

Schuknecht und Valavanis (2003) geben an, dass nur in 1%-6% die Maxilla betroffen sei.

Im Oberkiefer verhindern die dünne Kortikalis und die begrenzte Menge von medullärem Knochen, dass ein inflammatorischer Prozess des Oberkiefers strikt auf diesen beschränkt bleibt. Die Ausbreitung auf angrenzende Weichgewebe und die Nasennebenhöhlen verhindern die Ischämie, die für die Entstehung und Ausbreitung der Osteomyelitis nötig ist. Eine Ausnahme wird hier in der infantilen Osteomyelitis gesehen, bei der fast ausschließlich der Oberkiefer betroffen ist, und bei der eine hämatogene Entstehungsursache vermutet wird.

Die dickere Kompakta des Unterkiefers sowie die dichtere Spongiosastruktur verhindern hingegen einen Abfluß der lokalen Entzündung nach außen. Die Ausbreitung innerhalb des Knochens wird somit gefördert (siehe auch Kapitel 4.3.12.2).

Die Entstehung einer Osteomyelitis im Unterkiefer korreliert in ihrer Häufigkeit mit der höheren Häufigkeit von Infektionen nach Zahnextraktionen im Unterkiefer (Lieblich und Piecuch, 2000).

Bei 82% aller 44 Patienten unseres Patientengutes war ausschließlich der Unterkiefer, bei 16% nur der Oberkiefer betroffen. In 2% waren beide Kiefer betroffen. Dabei war der Molarenbereich des Unterkiefers mit 21,2% auf der rechten und 22% auf der linken Seite die am häufigsten befallene Region.

In der Gruppe der Patienten ohne Bisphosphonattherapie von insgesamt 33 Patienten (22 Frauen, 11 Männer) lag bei jeweils einem Mann und einer Frau eine Osteomyelitis des Oberkiefers vor, bei allen anderen war allein der Unterkiefer befallen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen in der Literatur überein.

#### **4.3.5 Symptomatik**

Die in unserem Patientengut angegebenen Symptome stimmten mit denen in der Literatur beschriebenen Symptomen der chronischen Osteomyelitis (siehe auch Kapitel 1.2.3) überein. Intermittierende Phasen mit Schmerzen und Schwellungen, Foetor ex ore, erhöhte Mobilität der Zähne und Okklusionsstörungen sind typische Symptome, die bei fast allen Patienten registriert wurden. Weiterhin kann es zu Fistelungen, Sequesterbildungen und Sensibilitätsstörungen (Vincent-Syndrom) kommen, mitunter treten pathologische Frakturen auf (Marx, 1991; Jacobsson, 1984; Hudson, 1993).

Schmerz ist der auslösende Faktor für viele Patienten, ärztliche Hilfe aufzusuchen. Lieblich und Piecuch (2000) führen die Schmerzen auf eine intramedulläre Druckerhöhung zurück.

#### **4.3.6 Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren für die chronische Osteomyelitis zählen Faktoren, die zu einer geringeren Durchblutung führen ebenso wie Faktoren, die die Immunabwehr lokal oder generalisiert herabsetzen (Jacobsson und Hollender, 1980).

Dabei spielen Diabetes mellitus, Leber- und Nierenerkrankungen und übermäßiger Alkohol- und Zigarettenkonsum eine wichtige Rolle. Diese Risikofaktoren können die Entstehung einer chronischen Osteomyelitis fördern, sowie Krankheitsverlauf und Krankheitsdauer erheblich beeinflussen (Olaitan et al., 1997).

In unserem Patientengut ohne Bisphosphonattherapie konsumierten sechzehn Patienten regelmäßig Nikotin oder gaben an, in der Vergangenheit regelmäßig geraucht zu haben. Dies entspricht einem Anteil von 48,5%. Vier Patienten tranken täglich Alkohol (12,1%). Drei Patienten waren an Diabetes erkrankt (9,1%).

Auch Koorbusch et al. (1992) berichteten über einen hohen Anteil von Patienten in seinem Patientengut von 35 Patienten, die regelmäßig Alkohol (45,7%) und/oder Nikotin (51,4%) konsumiert hatten, Diabetes mellitus war bei keinem dieser Patienten diagnostiziert worden.

Als lokale Faktoren waren bei zehn Patienten Extraktionen eines Zahnes oder mehrerer Zähne in der betroffenen Region vorausgegangen. Acht Patienten unterzogen sich ursprünglich einem

operativen Eingriff (zwei Mal operative Zahnentfernung (Regio 38), ein Mal operativer Eingriff bei fibröser Dysplasie (Regio 44-48), ein Mal operativer Eingriff bei Myxom, vier Mal Wurzelspitzenresektion. Bei sechs Patienten war der Sensibilitätstest bei einem oder mehreren Zähnen negativ und/oder eine „apikale Parodontitis“ lag vor. In einem Fall kam es zu einer Chronifizierung einer infizierten Fraktur. Zu den drei anderen Ursachen zählen: infizierte Nasopalatinale Zyste (1), Myxom (1) und einmal wurde die Diagnose „Osteomyelitis wegen Hyperaktivität der Kaumuskulatur“ gestellt.

#### **4.3.6.1 Risikofaktor Begleit/Vorerkrankung**

In unserem Patientengut litten sieben Patienten an einer Herzerkrankung. In der Literatur wurde noch nicht über mögliche bestehende Zusammenhänge einer Herzerkrankung und der chronischen Osteomyelitis berichtet.

Vergleichend zu Koorbusch et al. (1992) fanden sich in unserem Patientengut folgende Vorerkrankungen:

<b>Erkrankung</b>	<b>Unser Patientengut, 33 Patienten</b>	<b>Koorbusch et al. (1992), 35 Patienten</b>
Herzerkrankung	21,2%	0%
Hepatitis/Erkrankung der Leber	12,1%	2,8%
Erkrankung der Lungen oder Atemwege	9,1%	8,6%
Schilddrüsenerkrankung	9,1%	2,8%
keine	6,1%	17,1%
Hypertonie	3,0%	45,7 %
Drogenabhängigkeit	0%	11,4%
Immunsuppression	0%	8,6%
Rheumatoide Arthritis	0%	2,8%
Periphere vaskuläre Erkrankung	0%	2,8%
Rheumatisches Fieber	0%	2,8%
Rekurrierende Pneumonie	0%	2,8%
Toxische chemische Exposition	0%	2,8%

Tabelle 15: Vorerkrankungen bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis

Auffallend hoch ist der Anteil der Hypertoniepatienten von Koorbusch et al. (45,7%) in Vergleich zu unserem Patientengut (3,0%). (siehe auch Kapitel 7.3)

Als weitere Risikofaktoren gelten alle oben genannten Faktoren, die die Durchblutung beeinflussen.

#### 4.3.7 Mikrobiologie/Keimspektrum

In der Literatur wurden zahlreiche unterschiedliche Keime mit der chronischen Osteomyelitis in Zusammenhang gebracht, sowohl aerobe als auch anaerobe. Eine Übersicht über die am häufigsten benannten Keime gibt folgende Tabelle:

<b>grampositiv</b>	<b>gramnegativ</b>
<b>Fakultativ Anaerob</b>	<b>Fakultativ Anaerob</b>
Streptococcus morbillorum	E.coli
Streptococcus constellatus	Eikenella corrodens
S. sanguis	
Enterococcus	
Pneumokokken	
<b>Anaerob</b>	<b>Anaerob</b>
Peptostreptococcus und Peptococcus	Porphyromonas (bacteroides) gingivalis
	Bacteroides intermedius
<b>Aerob</b>	
Actinomyces (auch anaerob)	

Tabelle 16: Übersicht über Keime, die häufig mit der chronischen Osteomyelitis in Verbindung gebracht wurden (nach Koorbusch et al., 1992; Mercuri, 1991)

Bei vielen der in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich um eine Mischinfektion. Nur in sehr seltenen Fällen ließ sich eine Monokultur nachweisen (Schaal et al., 1981; Mercuri, 1991). Meist wurden Keime der normalen oralen Flora identifiziert. Diese Ergebnisse könnten eventuell durch Besiedlung der offenen Läsion oder durch Kontamination der Probe entstanden sein. Grime et al. (1990) rät allerdings davon ab, bei so einem Befund automatisch von einer Kontamination auszugehen, mit der Begründung, dass diese Keime intraossär pathogen wirken können und somit vielleicht zur Entwicklung einer Osteomyelitis beitragen.

Mercuri (1991) gab in seiner Studie einen Anteil von 50% Staphylokokkus aureus, außerdem hämolytische Streptokokken, Pneumokokken, Escherichia coli und Actinomyceten als Verursacher einer Osteomyelitisinfektion an. Der Anaerobieranteil lag bei 16-50%.

Feifel et al. (1997) und Schilli (1988) benannten als Krankheitserreger hauptsächlich Staphylokokken und Streptokokken, jedoch konnte von vielen anderen Autoren kein eindeutig krankheitsauslösender Keim identifiziert werden.

Koorbusch et al. (1992) fand in seinem Patientengut am häufigsten eine polymikrobielle Besiedlung, die meisten gehörten zur normalen Mundhöhlenflora.

Im vorliegenden Patientengut wurden bei Patienten ohne Bisphosphonatmedikation am häufigsten Staphylokokken nachgewiesen (fünf Patienten), gefolgt von Streptokokken (zwei Patienten). Dies stimmt weitgehend mit den oben genannten Ergebnissen von Schilli und Feifel überein.

Marx (1991) vermutete, dass die chronische Osteomyelitis eine nicht-eitrige Form der Actinomykose sei. In unserem Patientengut wurde jedoch bei keinem der Patienten, die keine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, der Aktinomyceserreger nachgewiesen.

Bei negativen Proben muss jedoch in Erwägung gezogen werden, ob die Probengewinnung und Handhabung einwandfrei von Statten ging, und die anaeroben Keime den Transport ins Labor überstehen konnten. Ansonsten könnten falsch negative Ergebnisse entstanden sein (Peterson, 1991).



#### 4.3.8 Pathohistologie

Die Namens- und Definitionsvielfalt sowie das unterschiedliche Erscheinungsbild der chronischen Osteomyelitis spiegelt sich auch in den pathohistologischen Ergebnissen wieder.

Insgesamt waren die pathohistologischen Befunde recht vielfältig. Am häufigsten war von chronischer, granulierender und fibrosierender Entzündung die Rede.

Hier einige Beispiele der allein in Bonn verwendeten Beschreibungen für die chronische Osteomyelitis:

- Chronische, fibrosierende, örtlich floride Osteomyelitis
- Spongiöser Knochen mit granulierender und vernarbender Entzündung
- Örtlich recht kräftige, floride chronische, granulierende Entzündung um Knochen sequester, gut vereinbar mit einer chronischen Osteomyelitis
- Sklerosierende Osteomyelitis mit Sequesterbildung
- Floride chronisch granulierende und einschmelzende Weichgewebsentzündung mit Einbeziehung mikrotrabekulären, teilweise neugebildeten Knochengewebes im Sinne einer Osteomyelitis

Diese Beispiele wurden ausgewählt, um die unterschiedlichen Erscheinungsformen des Krankheitsbildes zu verdeutlichen. Alle pathohistologischen Ergebnisse sind in Kapitel 3.3.7 zu finden. Der Einfluss der pathologischen Beschreibungen dürfte bei der Bildung der unterschiedlichen Klassifizierungen und der unterschiedlichen Namensgebung eine nicht unerhebliche Rolle gespielt haben.

Jacobsson (1984) fand eine Einteilung für die histologischen Befunde der chronischen Osteomyelitis, die in der einer örtlichen Reihenfolge (Peripherie – Zentrum) dargestellt werden können:

1. Die Peripherie der Läsion ist meist sklerotisch, bestehend aus dicht gepackten Osteonen, oft auf dem Boden von früher stattgefundenen Umbauvorgängen. Die Havers'schen Kanäle sind eingeengt oder verschlossen.
2. Die Markräume zwischen den Knochenbälkchen sind fibrotisiert, teils verkalkt. Es finden sich vereinzelt Infiltrate von Plasmazellen und Lymphozyten, sowie aktive Osteoklasten in den Lakunen. Die Gefäße sind erweitert.
3. Die Struktur der Knochenbälkchen ist zum großen Teil aufgelöst. Nur noch einzelne Trabekel sind sichtbar, die wiederum nicht alle verkalkt sind. Osteoblasten umgeben neugebildete Knocheninseln. Die Markräume sind zellreich und mit Lymphozyten und Plasmazellen durchsetzt. Es finden sich zahlreiche Blutgefäße.
4. Die Tiefe der Läsion besteht aus Granulationsgewebe mit reichlich perivaskulären Lymphozyten und Plasmazellen.

Bei vielen unserer Patienten konnten mehrere der oben genannten histologischen Befunde gefunden werden. Teilweise ergab der pathohistologische Befund aber nur „chronische Osteomyelitis“ oder andere relativ ungenaue Angaben zum Krankheitsbild. Auf eine Einteilung in ein Schema wie zum Beispiel das von Jacobsson (1984) wurde deswegen verzichtet.

#### **4.3.9 Laborwerte**

Über den Zusammenhang zwischen auffälligen Abweichungen der folgend genannten Laborwerte von Patienten und einer chronischen Osteomyelitis wurde bisher in der Literatur noch nicht berichtet.

Besonders auffällig waren in unserem Patientengut die niedrigen Hämatokritwerte bei zehn der 33 Patienten. Dabei lag die Verteilung von weiblich zu männlich bei 9:1.

Der Hämatokritwert gibt das Verhältnis von Blutzellvolumen zu Gesamtblutvolumen an, und spiegelt dabei die scheinbare Blutviskosität wieder, ein niedrigerer Hämatokrit bedeutet dabei niedrigere Viskosität. Die Normwerte liegen bei Männern im Bereich von 0,40-0,54 und bei

Frauen 0,37-0,47. Bei einem zu niedrigen Hämatokrit kann eine Anämie vorliegen, dabei ist die Sauerstofftransportkapazität des Blutes geringer als gewöhnlich.

In unserem Patientengut lagen folgende Ergebnisse vor, die möglicherweise auf eine Anämie hindeuten:

Niedrige Erythrozytenwerte lagen bei fünf Patienten vor (vier Frauen, ein Mann). Der Hämoglobinwert war bei fünf weiblichen und drei männlichen Patienten erniedrigt (siehe auch Tabelle 18, Kapitel 7.1).

Giglio et al. (2000) untersuchten die Knochenheilung unter experimenteller Anämie bei Ratten. Dabei wurden untere Molaren entfernt und die Knochenheilung der Extraktionsalveolen beobachtet sowie histologisch ausgewertet. Die Ergebnisse der Ratten mit Anämie wurden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. Die Studie ergab, dass die Osteogenese sensibel auf anämische Zustände reagiert, die Knochenheilung erfolgt bei Anämie verzögert. Dies hat Auswirkungen sowohl auf Qualität als auch auf die Quantität des neugebildeten Knochens.

Gemeinsam mit anderen Faktoren, die die Durchblutung beeinflussen (siehe Kapitel 4.3.6) könnte eine gestörte Knochenheilung zu einer chronischen Osteomyelitis führen. Durch die langsamere Heilung ist die Gefahr einer Keimbesiedlung höher.

Die Thrombozytenwerte waren bei acht Patienten signifikant erhöht, alle betroffenen Patienten waren weiblichen Geschlechts. Aus einer hohen Thrombozytenzahl resultiert eine erhöhte Thromboseneigung, was auf Kapillarebene eine Durchblutungsstörung verursachen könnte.

Das gleichzeitige Vorliegen von erhöhten Thrombozytenwerten, einer Anämie und eventuell anderen Risikofaktoren (s. Kapitel 4.3.6), könnte möglicherweise die Entwicklung einer chronischen Osteomyelitis beeinflussen.

#### **4.3.10 Komplikationen der Osteomyelitis**

Folgende Komplikationen wurden immer wieder mit der Osteomyelitis in Zusammenhang gebracht (Hudson, 1993; Marx, 1991)

- Ausgedehnte Sklerose mit Kompression des Nervenkanals und Hypästhesie des N. alveolaris inferior (= Vincent-Symptom)
- Knochendestruktionen bis hin zur Fraktur
- Neoplastische Umwandlung in 0,2-1,5% der Fälle
- Verlust des Kiefers mit weitreichenden Folgen (Verlegung der Atemwege, Erschwerung der Nahrungsaufnahme, fehlende Speichelretention, Beeinträchtigung der Sprache, ästhetische Entstellung).

In unserem Patientengut ohne Bisphosphonattherapie konnte das Vincent Symptom bei drei Patienten beobachtet werden.

Andere Komplikationen waren Zahnverlust nach weiterer Ausbreitung der Osteomyelitis (drei Patienten), sowie Spontanfraktur des Unterkiefers (ein Patient). Bei drei Patienten wurde eine Unterkieferkastenresektion durchgeführt, was zu oben genannten Komplikationen führte.

#### **4.3.11 Therapie der chronischen Osteomyelitis**

Die Therapie der chronischen Osteomyelitis stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

Die Prognose hat sich in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz von Antibiotika und besserer zahnärztlicher Versorgung stark verbessert. Trotzdem ist oft die radikale Resektion des betroffenen Gebietes erforderlich, dies zieht unweigerlich eine Verminderung von Lebensqualität für Patienten mit sich.

Heute wird in den meisten Fällen versucht, durch eine Kombination von hochdosierter Antibiotikagabe und eines operativen Eingriffs die chronische Osteomyelitis zu heilen, es kommt jedoch immer noch häufig zu Rezidiven.

Durch eine chirurgische Intervention werden zum einen die nekrotischen avaskulären Knochenareale entfernt und die Bakterienzahl reduziert. Zum anderen wird die Vaskularisation des restlichen Knochens durch Anlagerung von gesundem Weichgewebe unterstützt (Grime et al., 1990).

Eine Kürettage oder Sequestrotomie wird von Hawkins et al. (1994) als ausreichend angesehen, wenn der Prozeß auf einen kleinen Bereich beschränkt ist. Bei größeren Defekten wird hingegen eine Dekortikation empfohlen (Schilli, 1988; Addicks et al., 1984).

Wenn diese nicht den gewünschten Effekt bringt, oder der Prozeß zu ausgedehnt ist, empfiehlt Marx (1991) eine Unterkieferkastenresektion oder –teilresektion mit Absetzung von 1 cm im Gesunden.

Der Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie als adjuvante Therapie der chronischen Kieferosteomyelitiden kann hilfreich sein. Sie stellt eine wertvolle Ergänzung zur Normalisierung und Verbesserung der Durchblutung dar, was bislang jedoch nur in Tierversuchen evidenzbasiert nachgewiesen werden konnte (Evans et al., 1976; Mommsen, 2002).

#### **4.3.12 Ätiologie der chronischen Osteomyelitis**

Die chronische Osteomyelitis der Kiefer ist eine entzündliche Erkrankung mit nicht eindeutiger Genese.

Es existieren in der Literatur verschiedene Theorien zur Entstehung der chronischen Osteomyelitis, hier werden die wichtigsten vorgestellt.

##### **4.3.12.1 Chronische Osteomyelitis durch infektiöse Erreger**

Einige Autoren führen die Entstehung einer Osteomyelitis durch die Absiedlung von im Blut zirkulierenden Keimen zurück. Die Virulenz der Keime und die Resistenz des Organismus sind hierbei entscheidend für das Entstehen bzw. die Manifestation einer chronischen Osteomyelitis (Schilli, 1988).

Eine Übersicht über die häufig in der Literatur diskutierten krankheitsverursachenden Keime gibt Kapitel 4.3.7.

Die chronische Osteomyelitis steht dabei sehr häufig im Zusammenhang mit einer fortgeleiteten Infektion, hier stehen an erster Stelle folgende odontogene Entzündungsherde (Schilli, 1988):

- Wurzelspitze eines avitalen Zahnes (periapikale Infektion)
- Infizierte Zysten

- Ausgedehnte Parodontopathien
- Fremdkörper nach einem Unfall oder einer Schussverletzung
- Verlagerte Zähne
- Traumata (zum Beispiel Kieferfrakturen, kieferchirurgische Operationen, superinfizierte Prothesendruckstellen)

In unserem Patientengut war der am häufigsten beobachtete mögliche auslösende Faktor die vorausgegangene Extraktion eines oder auch mehrerer Zähne in der betroffenen Region (zehn von 33 Patienten). Dabei wurden Zähne extrahiert, die odontogene Entzündungsherde darstellten. Entweder waren diese Zähne kariös zerstört, waren avital, parodontologisch erkrankt oder es lag eine apikale Parodontitis vor (dritthäufigste Ursache, sechs von 33 Patienten).

Die fortgeleitete Infektion scheint in unserem Patientengut ein wichtiger ätiologischer Faktor zu sein. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass nicht die odontogene fortgeleitete Entzündung selbst der Hauptauslöser war, sondern die Extraktion selbst durch Traumatisierung des Knochens eine Rolle gespielt haben könnte.

Mommsen (2002) hat im Rahmen einer Metaanalyse folgenden Ätiologie-Algorithmus für die infektiöse Osteomyelitis dargestellt (siehe Abbildung 7). Die Chronizität ergibt sich aus einem Gleichgewicht, das je nach Überwiegen der pathogenen oder der kurativen Faktoren Phasen der Befundbesserung oder –verschlechterung durchlaufen kann (siehe Abbildung 8).

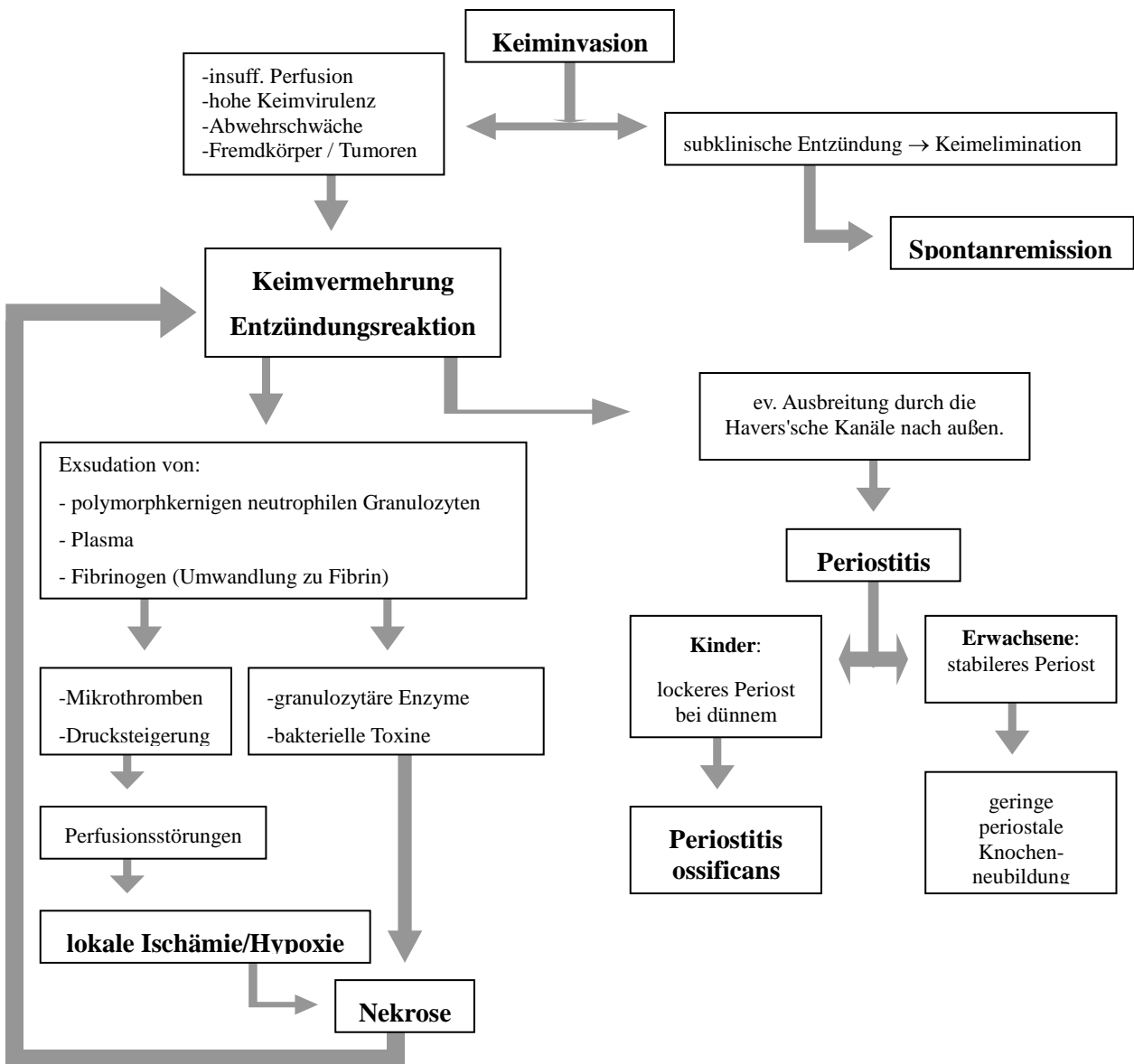


Abbildung 7: Ätiologiealgorithmus der infektiösen Osteomyelitis (Mommsen, 2002)

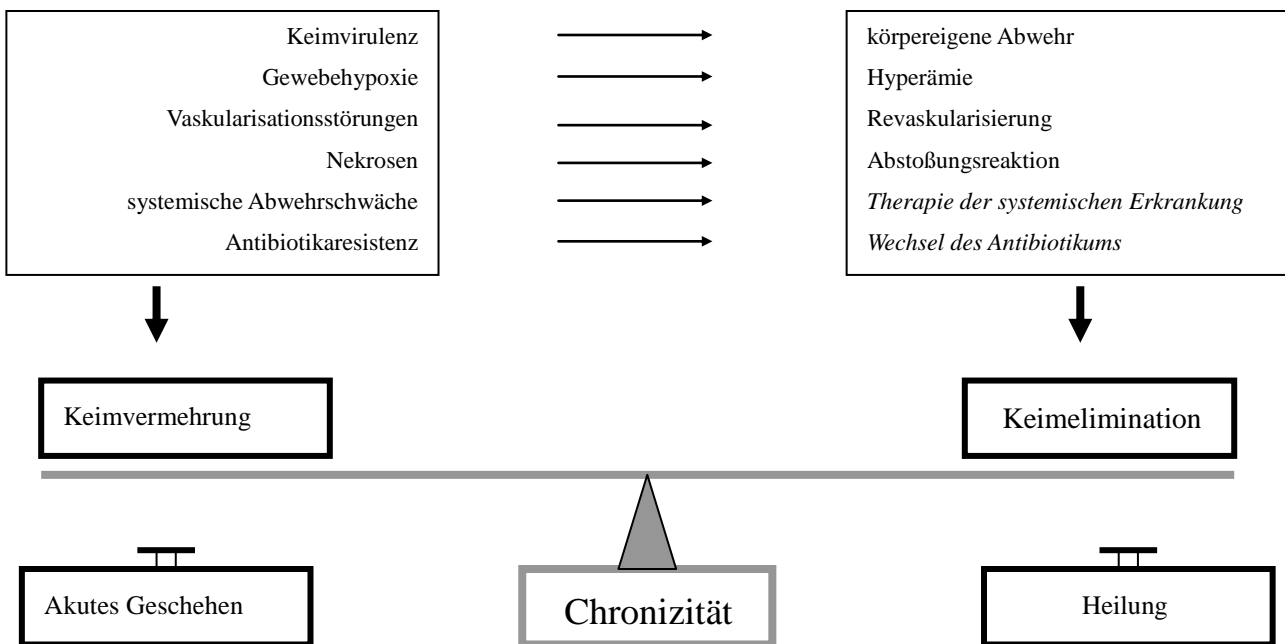


Abbildung 8: Ursachen und Folgen der Keimvermehrung bzw. -elimination bei der chronischen Osteomyelitis. (Gleichgewichtszustand = Chronizität der chronischen Osteomyelitis, nach Mommsen, 2002)

#### 4.3.12.2 Vaskularisation

Die Mandibula wird durch die Arteria alveolaris inferior versorgt, die sich im Bereich des Foramen mentale in den Ramus mentalis und den Ramus incisivus teilt. Die Äste des Ramus incisivus anastomosieren mit denen der Gegenseite. Die Ramus mentalis anastomosiert mit der Arteria submentalis und der Arteria labialis inferior. Durch die Hauptversorgung der Mandibula durch die Arteria alveolaris inferior kann es bei einer Thrombose zu einer Nekrose großer Knochengebiete kommen (Kawai et al., 2006; McDonnell et al., 1993; Waldron et al., 1975).

Bei einer Thrombose der kleinen Blutgefäße des Knochens wird eine Apoptose der Osteozyten und Osteoblasten verursacht. Es entstehen nekrotische Gewebeareale, die durch Bakterien besiedelt werden können und sich somit sekundär infizieren können (Waldron et al., 1975; Hudson, 1993; Marx et al., 2005).

Der Unterkiefer ist wegen seiner besonderen anatomischen Verhältnisse besonders gefährdet. Zum einen ist die Kompakta dicker als die des Oberkiefers, zum anderen ist der Unterkiefer anastomosenärmer und weist somit eine weniger sichere Blutversorgung auf als der Oberkiefer.



Aufgrund der signifikanten kollateralen Blutversorgung im Mittelgesicht und der poröseren Knochenstruktur ist die Maxilla seltener betroffen (Lieblich und Piecuch, 2000; Adekeye und Cornah, 1985; Hudson, 1993); siehe auch Kapitel 4.3.4.

Eine Untersuchung von Wannfors und Gazelius (1991) zur Durchblutung der Kiefer bei chronischer Osteomyelitis ergab einen signifikant reduzierten Blutfluss während der nicht aktiven Entzündungsphase und ein zunehmender Blutfluss bei beginnender, bzw. akuter entzündlicher Phase. Die Durchblutung der erkrankten Kieferseite wurde mit der korrespondierenden gesunden Seite verglichen. Zur Bestimmung des Blutflusses wurde die Laser Doppler Flowmetry (LDF) angewandt. Keiner der Patienten hatte zuvor an einer vaskulären Erkrankung gelitten. Eine länger bestehende lokale Entzündung der Kieferknochen wurde bei dieser Untersuchung mit einer ständig reduzierten Durchblutung in Verbindung gebracht.

Auch Bakeman et al. (1998) berichteten, dass Erkrankungen, die von einer Blutversorgungsstörung begleitet sind, zu einem erhöhten Osteomyelitisrisiko führen. Als Beispiele hierfür gelten die Osteoradionekrose und die Osteopetrose.

Eine durch verschiedene Risikofaktoren (siehe Kapitel 4.3.6) hervorgerufene Störung der Blutversorgung kann außerdem die lokale Abwehr beeinträchtigen. Die lokale Verfügbarkeit von Abwehrzellen und Antikörpern ist vermindert. Durch das verminderte Sauerstoffangebot ist ihre Aktivität reduziert. Dies kann zu einer nicht ausreichenden Abwehrkraft gegen infektiöse Erreger in den Kieferknochen führen (Jacobsson und Hollender, 1980).

Bei acht der 33 Patienten unseres Patientengutes ergab die Auswertung präoperativer Blutwerte eine signifikante Erhöhung der Thrombozytenzahl (siehe Tabelle 18, Kapitel 7.1). Besonders auffällig ist, dass nur weibliche Patienten diesen erhöhten Wert aufwiesen. Ob dies eine erhöhte Thromboseneigung bedingt, die auf Kapillarebene eine Durchblutungsstörung verursachen kann, und ob dies in einem Zusammenhang mit der Entstehung einer chronischen Osteomyelitis steht, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

Mommsen (2002) hat im Rahmen einer Metaanalyse folgenden Ätiologie-Algorithmus für die primär nicht infektiöse Osteomyelitis dargestellt (siehe Abbildung 9).

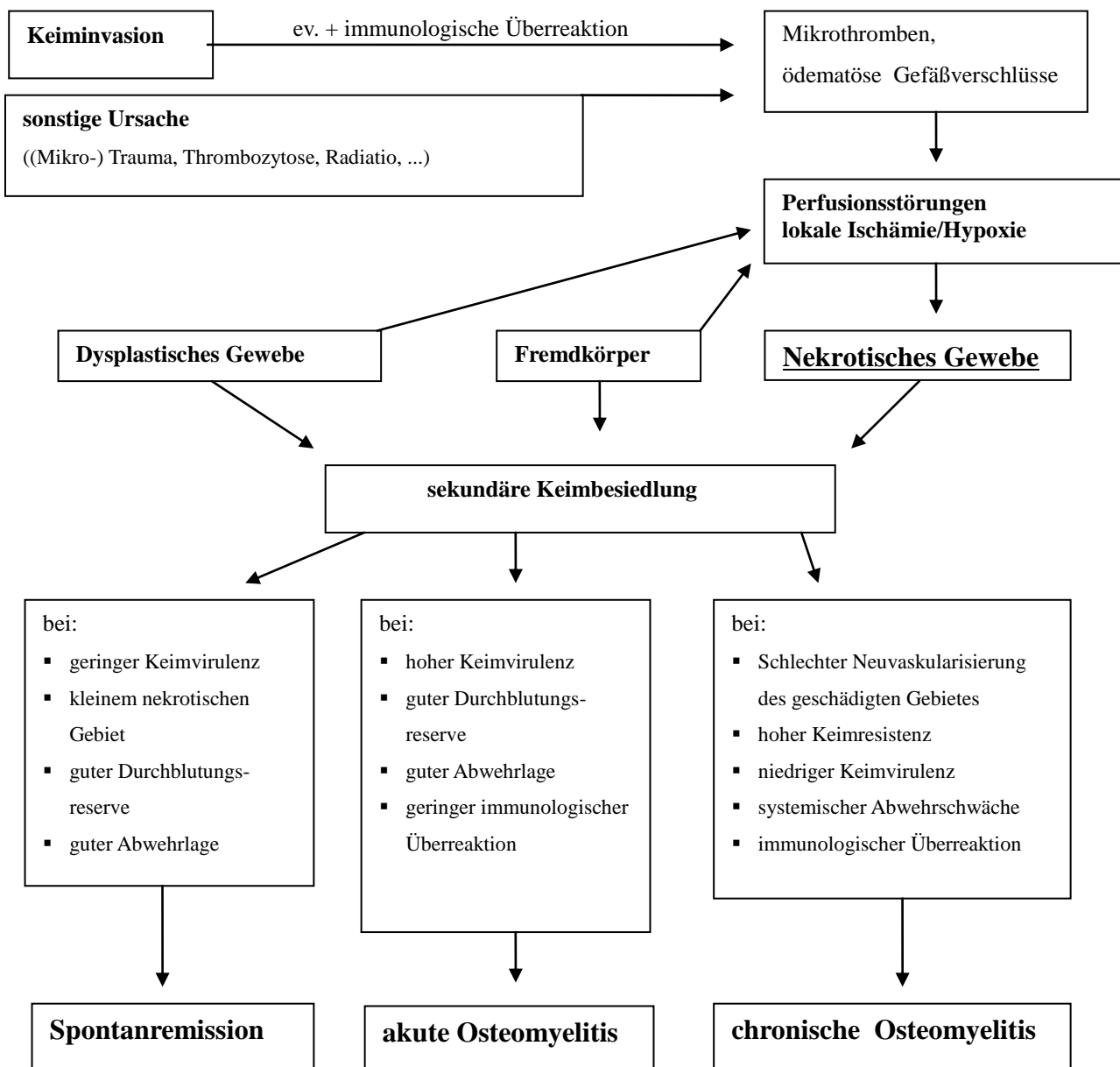


Abbildung 9: Ätiologiealgorithmus der zunächst nicht infektiösen Osteomyelitis (Mommsen, 2002)

#### 4.3.12.3 Immunologische Faktoren

Einige Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und dem Auftreten einer chronischen Osteomyelitis.

Dabei wurde sowohl über Hyperaktivitäten als auch über Hypoaktivitäten oder eine starke Beeinträchtigung der Immunreaktion berichtet, die im Zusammenhang mit der chronischen Osteomyelitis stehen soll (Malmström et al., 1983; Eyrich et al., 1999).

Grime et al. (1990) vermuteten eine Hyperreaktion des Immunsystems auf wenig virulente Keime als eine auslösende Ursache der Osteomyelitis. Malmström et al. (1983) fanden eine überschießende humorale Abwehr bei normaler zellulärer Abwehr. Ein Zusammenhang zwischen der Persistenz der chronischen Osteomyelitis und dem Serumspiegel verschiedener Antikörper wurde von Nordin et al. (1995) beschrieben.

Bei der in der Literatur beschriebenen chronisch rekurrenden, multifokalen Osteomyelitis scheint es sich um ein autoimmunologisches Geschehen zu handeln. Die CRMO ist eine Erkrankung, die am häufigsten im jugendlichen Alter auftritt und schubweise verläuft. Die Mandibula und die Maxilla sind hierbei seltener als Tibia und Klavikula betroffen. Die Erkrankung geht mit einer geringen Symptomatik einher, Schmerzen und Deformationen der Knochen sind geringer als bei einer chronischen Osteomyelitis (Marx, 1991).

In unserem Patientengut lagen keine Daten zu möglichen immunologischen auslösenden Faktoren vor. Über andere Lokalisationen der chronischen Osteomyelitis, wie zum Beispiel an der Tibia und der Klavikula, die bei der CRMO (siehe oben) relativ häufig sind, wurde bei keinem der Patienten berichtet.

#### **4.3.12.4 Neuromuskuläre Fehlsteuerung**

Van Merkesteyn et al. (1990) vermuten, dass eine chronische Überbeanspruchung der Kaumuskulatur eine chronische Osteomyelitis verursachen kann.

Dabei soll es über eine reaktive Zug-Periostitis zu einer Durchblutungsstörung des Periostes und somit zu einer chronischen Osteomyelitis kommen. Dafür sprechen die häufig vorkommenden registrierten Parafunktionen der Kaumuskulatur ihres Patientengutes, die distobukkale Prädilektionsstelle des Geschehens (Ansatz des M. masseter) und die Therapieerfolge mit relaxierenden Therapien (Muskelrelaxantien, Physiotherapie, Myofeedback).

Die Überlegung, dass Periost und Nerven für das entzündliche Geschehen verantwortlich sein könnten, stellten auch Swei et al. (1997 a) auf. Diese Vermutung kam auf, weil die Rezidive bei

ihren Patienten nach Unterkieferresektion nur in dem verbliebenden Mandibulateil und nicht im transplantierten Beckenkamm auftraten, der diese Strukturen nicht aufweist.

Durch ihre Analyse von radiologischen Befunden von infektiösen und diffus sklerosierenden Osteomyelitiden der Mandibula konnten sie den Verdacht der ursächlichen Periostbeteiligung untermauern (Suei et al., 1997 b). Van Merkesteyn et al. (1997 a) sehen darin die Bestätigung der Periostitistheorie.

Ein Versuch von Killey et al. (1970) bestätigt eine wichtige ernährende Funktion des Periostes.

Dass die chronische Osteomyelitis auch bei Zahnlosen auftritt, ist kein Gegenargument, da mit heutigen prothetischen Versorgungen das Periost ebenfalls parafunktionell überlastet werden kann. Mercado (1993) berichtete von Parafunktionen bei 70% eines zahnlosen Patientenkollektives.

Nur bei wenigen Patienten des vorliegenden Patientengutes konnte aus den Akten entnommen werden, ob Bruxismus vorlag. Bei einer Patientin wurde Bruxismus in der Anamnese erwähnt, einmal schmerzhafte Hyperaktivität der Kaumuskulatur und einmal wurde über das Vorliegen einer Masseter-Tendoperiostitis berichtet. Nicht auszuschliessen ist, dass eventuelle Bruxismusfälle in der Anamnese unberücksichtigt blieben.

#### **4.3.13 Einteilungen der Osteomyelitiden**

In der bestehenden Literatur finden sich erstaunliche viele Bezeichnungen für ein und dasselbe Krankheitsbild. Zusätzliche Verwirrung schafft die Tatsache, dass einige Autoren ein und denselben Namen für offensichtlich verschiedene Typen der Manifestation der Erkrankung verwendeten. Schwierigkeiten mit der Differentialdiagnose waren die Folge.

Waldron et al. (1975) belegte dieses durch eine Untersuchung von 38 Patienten mit sklerotischen Läsionen der Kiefer, die zuvor als chronische sklerosierende Osteomyelitis, sklerosierende Osteitis, multiple Enostosen oder gigantoforme cementoma beschrieben worden waren. Dabei stellte sich heraus, dass nur zwei Fälle von sklerosierender Osteomyelitis nach seiner Definition vorlagen.

Am häufigsten erfolgte die Unterteilung der chronischen Osteomyelitis in eine primär chronische Osteomyelitis und eine sekundär chronische Osteomyelitis. Eine sekundär chronische Osteomyelitis entwickelt sich laut Morgenroth et al. (1996) aus einer akuten Osteomyelitis, wenn diese unerkannt bleibt oder nicht ausheilt. Primär chronische Osteomyelitiden entstehen hingegen direkt, ohne dass eine akute Osteomyelitis vorhergeht.

Die unterschiedliche Klassifizierung der Osteomyelitis soll hier anhand einiger Beispiele verdeutlicht werden. Vergleichend werden die Definitionen anderer Autoren in den jeweiligen Textabschnitten mit angegeben.

#### **4.3.13.1 Jacobsson (1984)**

Jacobsson veröffentlichte 1984 eine Studie über die diffuse sklerosierende Osteomyelitis (DSO). Die Namensgebung erfolgte aufgrund des radiologischen Befundes, der diffuse sklerotische Zonen im Knochen zeigte. Laut Jacobsson ist die von Panders und Hadders (1970) beschriebene Osteomyelitis sicca ein Synonym für die DSO. Als weitere Synonyme fand er die ossifizierende Osteomyelitis nach Thoma und Holland (1948) und die primär chronische Osteomyelitis nach Hjørting-Hansen (1970). Neben dieser Namensvielfalt wurden inkorrekterweise folgende Synonyme für die DSO benutzt: „Periostitis ossificans“ und „Osteomyelitis Garrè“. Dabei handelt es sich laut Jacobsson um eigenständige Krankheitsbilder (siehe Kapitel 4.3.13.2).

Die Periostitis ossificans wurde von einigen Autoren als eine Sonderform der chronischen Osteomyelitis beschrieben, eigentlich handelt es sich hierbei jedoch um eine durch unterschiedliche Ursachen ausgelöste inflammatorische Reaktion des Periosts. Sie ist lediglich eine periostale entzündliche Reaktion auf viele verschiedene unspezifische Stimuli, die zu einer Formation neuen unreifen Knochens außerhalb der Kortikalis führt (Gorman, 1957; Thoma und Holland, 1948; Jacobsson, 1984).

Die DSO wurde wahrscheinlich häufig mit der fibrösen Dysplasie verwechselt. Es handelt sich dabei um eine schmerzlose Erkrankung, die häufiger die Maxilla als die Mandibula betrifft. Wegen der unterschiedlichen Interpretationen der Definitionen wurden außerdem Erkrankungen als Osteomyelitiden bezeichnet, bei denen es sich eigentlich um sklerotische Zementome handelte (Waldron et al., 1975).

#### 4.3.13.2 Marx (1991)

Als Ursache der chronischen Osteomyelitis sieht Marx (1991) ein Gleichgewicht zwischen Keimelimination und Keimvermehrung an, die zu einem chronischen Verlauf der infektiösen Osteomyelitis führen. Es liegt eine gewisse Resistenz der Keime gegen die Therapie oder die körpereigene Abwehr vor.

Marx unterteilte die chronische Osteomyelitis in vier Formen:

1. Osteomyelitis Garré
2. Chronisch rekurrende, multifokale Osteomyelitis (CRMO)
3. Chronisch eitrige/suppurative Osteomyelitis
4. Chronisch diffus-sklerosierende Osteomyelitis

##### 4.3.13.2.1 *Osteomyelitis Garré*

Bei der Osteomyelitis Garré handelt es sich um eine pädiatrische Erkrankung, die an das Vorhandensein eines kariösen Zahnes oder einer infizierten Extraktionsalveole gebunden ist (Jacobsson, 1984; Marx, 1991). Der Verlauf erscheint durch das Fehlen von Fieber, Leukozytose, Adenopathie und nur geringen Schmerzen relativ asymptomatisch. Die bei der Erkrankung isolierbaren Keime entsprechen laut Marx denen der normalen Mundflora. Die allgemein gute Abwehrlage des kindlichen Organismus verhindert eine Exazerbation. Es erfolgt bei dieser Form der Osteomyelitis lediglich eine extrakortikale Knochenapposition an intakter Kortikalis.

Manche Autoren stellten die Diagnose Osteomyelitis Garré jedoch auch bei älteren Patienten (Felsberg et al., 1990).

Wood et al. (1988) fanden heraus, dass der Begriff Osteomyelitis Garré fälschlicherweise von verschiedenen Autoren für unterschiedlichste Arten der Osteomyelitis benutzt wurde. Es stellte sich außerdem heraus, dass Garré eigentlich die akute Osteomyelitis beschrieb. Dies ist allerdings umstritten.

Die Osteomyelitis Garré wurde ursprünglich als eine nicht-eitrige, geringgradige chronische, diffuse entzündliche Reaktion beschrieben. Sie war immer mit einem erkrankten Zahn

vergesellschaftet und führte zu einer Verdickung des Periosts, zu subperiostaler Knochenanlagerung, sklerotischen Veränderungen und Vergrößerung der betroffenen Areale des Knochens (Wood et al., 1988).

#### ***4.3.13.2 Chronisch rekurrende, multifokale Osteomyelitis (CRMO)***

Hierbei handelt es sich um eine Entzündung des knöchernen Bewegungsapparates, bei der am häufigsten die Tibia betroffen ist, gelegentlich tritt sie aber auch in der Mandibula und Maxilla auf. Die Erkrankung tritt im jugendlichen Alter in Erscheinung und die Symptomatik ist gering.

Als Ätiologie der CRMO wurde eine hämatogene Infektion aus den Luftwegen oder dem Verdauungstrakt vermutet. Laut Schilling (1998) handelt es sich bei der CRMO jedoch um eine Autoimmunerkrankung.

Es wurde empfohlen, bei jeder chronischen Osteomyelitis der Kiefer nach weiteren Knochenherden zu suchen um die CRMO auszuschließen (Suei et al., 1994).

#### ***4.3.13.3 Chronisch eitrige/suppurative Osteomyelitis***

Diese Art der Osteomyelitis ist an das Vorhandensein eines Fremdkörpers gebunden. Bei Abwehrschwäche erfolgt eine Besiedlung des Fremdkörpers durch fakultativ pathogene Keime (hochvirulent) wie Actinomyces oder Eikenella corrodens.

#### ***4.3.13.4 Chronisch diffus-sklerosierende Osteomyelitis***

Die chronisch diffus-sklerosierende Osteomyelitis zeichnet sich durch leichten Knochenauftrieb mit Sklerose des Markraums bei fehlender Eiterung und Keimbesiedlung aus. Es liegen weder Fieber noch eine Erhöhung der Leukozytenzahl vor, aber die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht. Bei dieser Osteomyelitisform leiden die Patienten unter sehr starken Schmerzen, die bei einer hohen Anzahl von Patienten einen Schmerzmittelabusus zur Folge hat (Marx, 1991).

#### 4.3.13.3 Hudson (1993)

Hudson gibt als historisch akzeptierte Klassifizierung der chronischen Osteomyelitis folgendes an: Dauert die Erkrankung länger als einen Monat gilt die Osteomyelitis als chronisch. Die Einteilung der chronischen Formen zitiert er folgendermaßen:

##### A. rekurrend multifokal (CRMO)

1. während der Skelettentwicklung (Kinder)
2. erhöhte osteogenetische Aktivität (<25 Jahre)

##### B. Osteomyelitis Garré

1. einmalige subperiostale Reaktion
2. während der Skelettentwicklung (Kinder bis junge Erwachsene)

##### C. Suppurativ oder Nichtsuppurativ

1. nicht ausreichend therapierte Formen
2. systemisch kompromittierte Formen
3. refraktorisches Formen

##### D. diffus sklerosierende Formen

1. obligat anaerobe Mikroorganismen
2. ausgeglichene Wirt/Pathogen Beziehung

Hudson hielt diese verbreitete Einteilung jedoch für wenig sinnvoll, und schlug vor, folgende Einteilung nach der Pathogenese der Erkrankung vorzunehmen:

1. Hämatogene Osteomyelitis
2. sekundäre Osteomyelitis durch einen benachbarten Infektionsfokus
3. Osteomyelitis in Verbindung mit oder ohne periphere vaskuläre Erkrankung

Diese Einteilung spiegelt den Zusammenhang mit der Vaskularisation als wichtigen auslösenden Faktor der Erkrankung wieder.



#### 4.3.13.4 Groot et al. (1996)

Groot et al. kritisierten die zu Verwirrungen führende Literaturvielfalt bezüglich der Osteomyelitis. Sie stellten fest, dass verschiedene Krankheitsprozesse mit derselben Bezeichnung versehen sein könnten, außerdem hoben sie hervor, dass offensichtlich verschiedene Namen für folgende (klinisch und radiologisch identische) Läsionen verwendet worden waren:

- Chronische diffus-sklerosierende Osteomyelitis
- sklerosierende Osteitis
- multiple Enostosis (Enostitis)
- sklerosierende zementoide Auftreibungen des Kiefers
- floride (zement-)knöcherne Dysplasie

Groot et al. (1992) brachten die diffuse sklerosierende Osteomyelitis mit einer Überbeanspruchung der Kiefermuskulatur (chronische Tendoperiostitis) in Zusammenhang. Die Therapie wird von ihnen entsprechend der Ätiologie vorgeschlagen. Deswegen empfehlen sie in diesen Fällen statt dem Begriff „diffuse sklerosierende Osteomyelitis“ den Begriff „chronische Tendoperiostitis“ zu verwenden. Als Therapie sollte eine Muskelrelaxation angestrebt werden.

Die diffuse sklerosierende Osteomyelitis der Kiefer kann laut Groot et al. in drei unterschiedliche Gruppen unterteilt werden:

1. Läsionen, bei denen eine infektiöse Komponente fehlt (chronische Tendoperiostitis)
2. Läsionen mit einer ausgeprägten infektiösen Komponente („echte DSO“)
3. hypovaskuläre Tumoren, die sich sekundär infizieren

Groot et al. (1996) beschreiben die diffus sklerosierende Osteomyelitis als eitriges Geschehen, Marx (1991) hingegen verwendet diesen Begriff für eine nicht-eitrige Osteomyelitis.

#### **4.3.13.5 Schuknecht und Valavanis (2003)**

Schuknecht und Valavanis (2003) bemängelten die verwirrende Nomenklatur in Bezug auf verschiedene klinische und radiologische Erscheinungen, durch die das Verständnis der Ätiologie des Krankheitsbildes erschwert wird.

Sie begründeten die unterschiedliche Namensgebung wiederum durch das mangelnde Verständnis der Pathologie der chronischen Osteomyelitis und durch das Vorliegen uneinheitlicher klinischer und radiologischer Erscheinungsbilder. Primär chronische Osteomyelitis umfasse Begriffe wie diffus sklerosierende Osteomyelitis, chronische Osteomyelitis mit proliferativer Periostitis (irrtümlich als Osteomyelitis Garrè) bezeichnet und nonsuppurative Osteomyelitis oder Osteomyelitis sicca (Jacobsson, 1984; Panders und Hadders, 1970, van Doorne et al., 1995).

Selten trete eine (primär) chronische Osteomyelitis als eine Manifestation systemischer Erkrankungen wie der chronischen rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) und Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis (SAPHO) auf (Fleuridas et al., 2002).

Schuknecht und Valavanis unterscheiden zwischen der primär und der sekundär chronischen Osteomyelitis sowie der Osteoradionekrose.

Die Osteoradionekrose wurde gelegentlich als eine Unterform der Osteomyelitis definiert, manchmal wurde die Osteoradionekrose sogar als Radio-Osteomyelitis bezeichnet (Calhoun et al., 1988; Koorbusch et al., 1992) Die Osteoradionekrose entsteht durch eine radiogene verminderte Durchblutung und verminderte Zellzahl mit nachfolgender Hypoxie.

Laut Schuknecht und Valavanis sind die Gründe für die Entstehung der chronischen Osteomyelitis uneinheitlich. Bei der sekundären chronischen Osteomyelitis wurde belegt, dass die Persistenz von Bakterien in Osteozytenlakunen nekrotischen Knochens und Infektionen entlang von Fisteln und Dentintubuli von Zahnfragmenten die chronische entzündliche Reaktion aufrechterhalten.

Im Gegensatz zu der sekundär chronischen ist das Auftreten der primär chronischen Osteomyelitis unabhängig vom Status der Dentition (Zahnstatus). Auch Actinomyceten können als unterstützende Auslöser in Betracht gezogen werden, alternativ dazu wird geringe Abwehrkraft des Organismus oder eine Allergie auf Bakterientoxine in Betracht gezogen.

Obwohl vermutet wird, dass SAPHO und CRMO Autoimmungeschehen sind, wurde dies noch nicht belegt.

#### **4.3.13.6 Mommsen (2002)**

Auf den von ihm dargestellten Ätiologiealgorithmen basierend und nach Analyse der verschiedenen Einteilungen und Definitionen der Literatur schlug Mommsen (2002) eine Einteilung der chronischen Osteomyelitiden auf Basis der möglichen Ätiologien vor:

1. Die chronisch infizierte Osteomyelitis
  - a. mit oder ohne Risikofaktoren (insuffiziente Blutversorgung, Abwehrschwäche (lokal/systemisch) oder Wundheilungsstörung).
  - b. bei sekundär infizierten hypovaskulären Tumoren/Dysplasien oder Fremdkörpern.
2. Die chronische autoimmunologische Osteomyelitis (zum Beispiel die chronisch rekurrende, multifokale Osteomyelitis)
3. Die chronische neuromuskulär bedingte Periostitis/Osteomyelitis
4. Die nicht einzuordnende chronische Osteomyelitis.

Die zusätzliche Unterteilung der chronisch infizierten Osteomyelitis erfolgt aus therapeutischer Sicht, da ein hypovaskulärer Tumor oder Fremdkörper eine lokale Durchblutungsstörung mit lokalem Keimherd darstellt, dessen Beseitigung bereits eine günstige Ausgangslage schaffen und die Prognose verbessern kann.

#### **4.3.14 Mögliche Ätiologien unseres Patientengutes**

In unserem Patientengut konnten anhand der retrospektiven Datenerhebung für 32 Patienten eine relevante Vorerkrankung und/oder Risikofaktoren, die die Vaskularisation oder das Immunsystem betreffen und somit eine wahrscheinliche Ätiologie gefunden werden.

Bei zehn Patienten war eine Extraktion eines Zahnes oder mehrerer Zähne in der betroffenen Region vorausgegangen. Vier Patienten unterzogen sich ursprünglich einem operativen Eingriff

(zwei Mal operative Zahntfernung (Regio 38), ein Mal operativer Eingriff bei fibröser Dysplasie (Regio 44-48), ein Mal Myxomentfernung. Nach durchgeführter Wurzelspitzenresektion erkrankten vier Patienten an einer Osteomyelitis. In einem Fall kam es zu einer Chronifizierung einer infizierten Fraktur.

Bei sechs Patienten war der Sensibilitätstest bei einem oder mehreren Zähnen negativ und/oder es bestand eine „apikale Parodontitis“.

Zu den anderen Ursachen zählen infizierte Nasopalatinale Zyste und „Osteomyelitis wegen Hyperaktivität der Kaumuskulatur“.

Bei drei Patienten bestand ein Diabetes mellitus, bei einer dieser Patientinnen war der Thrombozytenwert erhöht. Bei sieben weiteren Patientinnen waren die Thrombozytenwerte ebenfalls erhöht, so dass bei insgesamt 11 Patienten eine Störung der Immunabwehr bei vorliegenden Vaskularisationsstörungen angenommen werden kann.

Bei 16 Patienten ergab die Anamnese Nikotinabusus, bei vier dieser Patienten lag zusätzlich ein Alkoholabusus vor.

Im folgenden Schema werden die Patienten nach wahrscheinlichen Ätiologien der chronischen Osteomyelitis unter Berücksichtigung der Risikofaktoren und der relevanten Vorerkrankungen dargestellt. Die Einteilung erfolgte in das von Mommsen (2002) vorgeschlagene Schema.

Gruppe	Patient	wahrscheinliche Ätiologie	Risikofaktor Vaskularisation	Risikofaktor Immunsystem	Relevante Vorerkrankung / Operation
1a	Hlr	Chronisch infektiös	-----	-----	Zustand nach Zahnextraktion Patho: Nachweis von M. tuberculosis
1a	LC	Chronisch infektiös	-----	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	MR	Chronisch infektiös	-----	-----	Zustand nach Weisheitszahn- entfernung
1a	SSt	Chronisch infektiös	-----	-----	WSR in erkrankter Region
1a	WF	Chronisch infektiös	Nikotin	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	HE	Chronisch infektiös	Nikotin Diabetes Thrombozyten Anämie Thrombose	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	HH	Chronisch infektiös	Nikotin	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	KK	Chronisch infektiös	Nikotin	Alkohol	Zustand nach doppelter Unterkieferfraktur
1a	MD	Chronisch infektiös	Nikotin Diabetes Anämie	Alkohol	Zustand nach Zahnextraktion
1a	MRo	Chronisch infektiös	Thrombozyten Anämie	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	PU	Chronisch infektiös	Thrombozyten	-----	Zustand nach Zahnextraktion
1a	JS	Chronisch infektiös ev. Tendoperiostitis	Nikotin Thrombozyten		Zustand nach Zahnextraktion ev. Masseter-Tendoperiostitis
1a	RH	Chronisch infektiös	Nikotin	-----	WSR in erkrankter Region
1a	RN	Chronisch infektiös	Nikotin Thrombozyten	-----	Weisheitszahnextraktion
1a	RE	Chronisch infektiös	Nikotin	-----	Zahnfokus; Submentaler Abszess
1a	SC	Chronisch infektiös	Anämie	-----	Perimandibulärer Abszess ausgehend von 33

Tabelle 17: Mögliche Ätiologien unseres Patientengutes eingeteilt in das Schema nach Mommsen (2002)  
(Fortsetzung auf Seite 86)

Gruppe	Patient	wahrscheinliche Ätiologie	Risikofaktor Vaskularisation	Risikofaktor Immunsystem	Relevante Vorerkrankung / Operation
1a	SA	Chronisch infektiös	Nikotin	Alkohol	-----
1a	MU	Chronisch infektiös	Nikotin Thrombozyten Anämie	-----	-----
1a	RP	Chronisch infektiös	Nikotin	-----	Zustand nach Zahnsanierung
1a	LU	Chronisch infektiös	Nikotin	Alkohol	-----
1a	LF	Chronisch infektiös	Thrombozyten	-----	-----
1a	LM	Chronisch infektiös	Thrombozyten	-----	-----
1a	HS	Chronisch infektiös	-----	-----	Operative Weisheitszahnentfernung, Aufreten der Beschwerden 3 Jahre später
1a ev. 3	FS	Chron. Infektiös/ Ev. Tendoperiostitis	Tendenz zur Anämie	-----	Zustand nach WSR; Bruxismus
1b	BM	Fremdkörper	-----	-----	Zahnextraktion; pathohistologisches Ergebnis: Fremdmaterial
1b	CF	Fremdkörper	-----	-----	Wurzelfüllungsreste/Fremdkörper Intraoperativ gefunden
1b	TH	Fremdkörper	Diabetes	-----	Fremdkörper: Wurzelrest
1b	HIv	Fremdkörper	Nikotin	Alkohol	Periimplantitis/Implantatentfernung
1b	HL	Fremdkörper	Nikotin	-----	Infizierte nasopalatinale Zyste
1b	PD	Ev.hypovaskulärer Tumor / chronisch infektiös/juvenil	Tendenz zur Anämie	-----	Myxom(entfernung)
1b Oder ev. 3	SE	Zahnfokus oder Masseeter- Tendoperiostitis oder ev. fibröse Dysplasie	Nikotin	-----	WSR in erkrankter Region Fibröse Dysplasie
3	SU	Ev. Tendoperiostitis	-----	-----	Schmerzhafte Hyperaktivität der Kaumuskulatur
4	DS	Unbekannt/juvenil	-----	-----	-----

Tabelle 17: Mögliche Ätiologien unseres Patientengutes eingeteilt in das Schema nach Mommsen (2002)  
(Fortsetzung von Seite 85)

Bei den meisten Patienten ist die wahrscheinlichste Ätiologie chronisch infektiöser Ursache.

31 der 33 Patienten können in das Schema von Mommsen (2002) in die Gruppe 1. „chronisch infizierte Osteomyelitis“ eingeordnet werden.

24 dieser Patienten können der Gruppe 1a (mit oder ohne Risikofaktoren: insuffiziente Blutversorgung, Abwehrschwäche (lokal/systemisch) oder Wundheilungsstörung) zugeordnet werden.

Sieben Patienten konnten in die Gruppe 1b (bei sekundär infizierten hypovaskulären Tumoren/Dysplasien oder Fremdkörpern) eingeordnet werden. Zwei juvenile Patienten, bei denen eine Erhöhung der Thrombozytenwerte vorlag, wurden auch dieser Gruppe zugeordnet.

Da bei keinem Patienten Belege für das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung vorlagen, wurden die restlichen Patienten letztendlich der Gruppe 1a und einer der Gruppe 4 zugeordnet.

Eine Patientin kann der Gruppe 3 (chronische neuromuskulär bedingte Periostitis-Osteomyelitis) zugeordnet werden. Bei zwei weiteren Patientinnen, die der Gruppe 1a zugeordnet wurden, kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass eine chronische neuromuskulär bedingte Periostitis-Osteomyelitis vorliegt (FS, JS).

Bei dem Patienten SE könnte neben dem zahnärztlich-operativen Eingriff auch die eine Masseter-Tendoperiostitis oder die fibröse Dysplasie für das Entstehen des Krankheitsbildes mitverantwortlich sein.

Bei einem Patienten lagen weder Risikofaktoren vor, die die Vaskularisation oder das Immunsystem betreffen, noch konnte eine infektiöse Ursache ermittelt werden. Dieser Patient wurde der Gruppe 4 (die nicht einzuordnende chronische Osteomyelitis) zugeordnet.

Bei der chronischen Osteomyelitis kann von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Verminderte lokale oder systemische Abwehr, Durchblutungsstörungen, Fremdkörper, hypovaskuläre Tumoren, autoimmunologische Geschehen und gestörte muskuläre Funktionen könnten eine Rolle spielen.

## 5 Schlußfolgerung

Die Frage, bei wie vielen der in der Vergangenheit diagnostizierten Osteomyelitiden es sich eigentlich um bisphosphonatassoziierte Nekrosen handelt, wird sich nicht endgültig beantworten lassen.

Von den 33 Patienten, die als chronische Osteomyelitis eingestuft worden sind, waren nach retrospektiver Datenanalyse vier mit Bisphosphonaten behandelt worden (12,1%). Bei sieben Patienten wurden nach dem Bekanntwerden der Bisphosphonatproblematik die Diagnose „bisphosphonatassoziierte Nekrose“ gestellt. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit bisphosphonatinduzierter Osteonekrose 26% (11/44 Patienten) des Gesamtpatientengutes.

Da die bisphosphonatassoziierte Nekrose wegen des Kumulationseffektes im Knochen auch noch Jahre nach der Behandlung auftreten kann, ist nicht auszuschließen, dass eine frühere Bisphosphonatmedikation in der Anamnese unberücksichtigt blieb. Vor allem in der Zeit, bevor der Verdacht aufkam, dass Bisphosphonate mit Kiefernekrosen im Zusammenhang stehen könnten, könnte die Anamnese dahingehend unvollständig sein.

Die chronische Osteomyelitis zu analysieren, ist aufgrund ihrer unterschiedlichen Klassifizierungen in der Literatur mühselig.

Eine Klassifizierung der chronischen Osteomyelitis nach der Ätiologie erscheint sinnvoller als eine Einteilung nach klinischem oder pathohistologischem Erscheinungsbild. Um solch eine Klassifizierung vornehmen zu können, muss eine tiefgreifende Anamnese erfolgen, die Fragestellungen nach vorhergehender medikamentöser Therapie, neuromuskulären Störungen (Bruxismus), und durchblutungsbeeinflussenden Faktoren beinhaltet.

Im vorliegenden Patientengut waren bei einigen Patienten die präoperativen Laborwerte hinweisend für das Vorliegen einer Anämie oder die Tendenz zur Anämie. Eine Studie von Giglio et al. (2000) berichtete über eine verzögerte Knochenheilung unter experimenteller Anämie bei Ratten. Dabei ist sowohl Qualität sowie die Quantität des neugebildeten Knochens betroffen (siehe Kapitel 4.3.9). Ob eine Anämie beim Menschen, gerade im Zusammenhang mit durchblutungsbeeinflussenden Faktoren, ein möglicher Faktor ist, der zu einer chronischen Osteomyelitis führen könnte, bedarf weiterer Untersuchungen.



Die Thrombozytenwerte waren bei acht Patienten signifikant erhöht, alle betroffenen Patienten waren weiblichen Geschlechts. Aus einer hohen Thrombozytenzahl resultiert eine erhöhte Thromboseneigung, was auf Kapillarebene eine Durchblutungsstörung verursachen könnte (siehe Kapitel 3.3.9).

Das gleichzeitige Vorliegen von erhöhten Thrombozytenwerten, einer Anämie und eventuell anderen Risikofaktoren (siehe Kapitel 4.3.6), könnte möglicherweise die Entwicklung einer chronischen Osteomyelitis beeinflussen. Auch hier ist die vorliegende Datenlage unzureichend, um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Durch eine langsamere Knochenheilung ist ein höheres Risiko einer Keimbesiedlung von Knochenwunden, wie zum Beispiel nach Zahnextraktionen gegeben. Bei 20 von 33 Patienten unseres Patientenguts entstand eine chronische Osteomyelitis nach einer bestehenden Knochenwunde.

Die unterschiedlichen Einteilungen der chronischen Osteomyelitis erschwert eine systematische Analyse und deren Therapie. Eine Unterteilung nach Ätiologie wurde von Mommsen (2002) vorgeschlagen:

1. Die chronisch infizierte Osteomyelitis
  - a) mit oder ohne Risikofaktoren (insuffiziente Blutversorgung, Abwehrschwäche (lokal/systemisch) oder Wundheilungsstörung).
  - b) bei sekundär infizierten hypovaskulären Tumoren/Dysplasien oder Fremdkörpern.
2. Die chronische autoimmunologische Osteomyelitis (zum Beispiel die chronisch rekurrende, multifokale Osteomyelitis)
3. Die chronische neuromuskulär bedingte Periostitis-Osteomyelitis.
4. Die nicht einzuordnende chronische Osteomyelitis.

Bei einer Einteilung unserer Patienten in dieses Schema konnten insgesamt 31 von 33 Patienten der Gruppe 1 zugeordnet werden (24 Patienten der Gruppe 1a, sieben Patienten der Gruppe 1b). Eine Patientin konnte der Gruppe 3 zugeordnet werden, ein Patient der Gruppe 4. Die chronisch infizierte Osteomyelitis stellt somit in unserem Patientengut mit Abstand den größten Anteil an den chronischen Osteomyelitiden dar.

Die Einteilung nach Mommsen könnte eventuell noch weiter differenziert werden: Vorhergehende Knochenwunden wie nach Zahnextraktion, operativen Eingriffen oder Frakturen stellen nach Auswertung unseres Patientengutes einen besonderen Risikofaktor dar (20 von 33 Patienten), der in der Gruppe 1. besondere Berücksichtigung finden könnte.

Weitere, vor allem hämatologische und rheologische Studien sind notwendig, um mögliche vaskuläre Ätiologien detaillierter darstellen zu können. Eine Multicenterstudie könnte die Problematik der geringen Patientenzahlen abschwächen.

Insgesamt lässt sich durch diese Studie aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Ätiologie der chronischen Osteomyelitis treffen.

## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die in den Jahren 1995 bis 2005 stationär behandelten Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn, bei denen der pathohistologische Befund „chronische Osteomyelitis“ oder „chronisch fibrosierende Osteomyelitis“ ergeben hatte, retrospektiv analysiert. Im genannten Zeitraum konnten insgesamt 44 Patienten bezüglich möglicher Ätiologien, Risikofaktoren, Symptomatik und Laborwerten ausgewertet werden.

Von 44 Patienten waren 11 Patienten zuvor mit Bisphosphonaten, die seit 2003 als möglicher auslösender Faktor einer Kieferosteonekrose angesehen werden, behandelt worden. Dabei wurde das Vorliegen einer bisphosphonatassoziierten Nekrose bei vier Patienten erst nach retrospektiver Datenanalyse erkannt.

Die Ätiologie der chronischen Osteomyelitis ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Ziel dieser Arbeit war unter anderem, mögliche ätiologische Faktoren ausfindig zu machen, die bei der Entstehung dieser Erkrankung eine Rolle spielen könnten.

Bei den 33 Patienten, die nicht mit Bisphosphonaten behandelt worden waren, lag eine Geschlechtsverteilung von 21 Patienten weiblichen Geschlechts zu 12 Patienten männlichen Geschlechts vor.

Bei 60,6% der Patienten entstand eine chronische Osteomyelitis im Bereich einer zuvor entstandenen Knochenwunde. Bei insgesamt zwanzig Patienten lagen bereits bekannte Risikofaktoren zur Entstehung einer Osteomyelitis vor. Als Risikofaktoren werden Faktoren angesehen, die die Durchblutung beeinflussen: 16 Patienten konsumierten regelmäßig Nikotin oder gaben an, in der Vergangenheit regelmäßig geraucht zu haben, bei vier dieser Patienten wurde ein Alkoholabusus festgestellt. Drei Patienten waren an Diabetes erkrankt.

Die chronische Osteomyelitis trat in diesem Patientengut bei 31 der 33 Patienten ausschließlich im Unterkiefer auf. Dies stimmt mit den Literaturergebnissen überein. Der Unterkiefer könnte aufgrund seiner besonderen Blutversorgung sowie der dicken Kompakta besonders anfällig für Osteomyelitiden sein. Eine Vernarbung im Wundbereich könnte mit anderen Risikofaktoren, die die lokale Vaskularisation und die Immunabwehr herabsetzen, zu einer chronischen Osteomyelitis führen.

Die Auswertung der Keimspektren war wenig aufschlussreich, bei fünf der Patienten ohne Bisphosphonatmedikation wurden Staphylokokken nachgewiesen, bei zwei Patienten Streptokokken. In der bestehenden Literatur wurden verschiedene Keime beziehungsweise Mischfloren als krankheitsauslösende Faktoren angegeben, wobei jedoch keine eindeutigen Ergebnisse gefunden wurden.

Die Auswertung der präoperativen Laborwerte dieses Patientenguts ergab, dass zehn von 33 Patienten niedrige Hämatokritwerte aufwiesen. Über einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämatokritwerten und der chronischen Osteomyelitis ist in der Literatur bis jetzt noch nicht berichtet worden.

Die in der Literatur vorhandenen unterschiedlichen Klassifizierungen der chronischen Osteomyelitis führten vielfach zu Verwirrungen und erschweren die Suche nach möglichen ätiologischen Faktoren. Eine Einteilung nach den bereits bekannten Ätiologien erscheint am sinnvollsten.

Weitere Studien, gerade in Bezug auf Blutwerte der Patienten sind notwendig, um mögliche Ätiologien detaillierter darstellen zu können. Dabei könnte eine Multicenterstudie der Problematik der geringen Patientenzahlen entgegenwirken. Insgesamt lässt sich durch diese Studie aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Ätiologie der chronischen Osteomyelitis treffen.

## 7 Anhang

### 7.1 Präoperative Laborwerte der Patienten ohne Bisphosphonattherapie

Patient	Geschlecht	Labor
F.S.	w	Hkt- (38%)
H.Iv.	w	Leukozyten erhöht (12,1 g/l)
H.E.	w	Kalium++(5,89 mmol/l); Harnstoff+(61 mg/dl);Harnsäure+(8,1 mg/dl);Hb-(11,7g/dl);Erythrozyten- (4,0T/l);Hkt – (35%); Thrombozyten+(424g/l)
H.L.	m	+ C-reaktives Protein, + Eiweiß im Urin;Leukozyten+(12,3g/l)
H.H.	m	Natrium-(132mmol/l)
H.S.	m	Gesamteiweiß+ (82g/l)
J.S.	w	Thrombozyten+ (356G/l); Hkt 42%
K.R.	w	Gamma-GT+(40U/l); Erythrozyten-(3,2 T/l); Hb-(8,7 g/dl); Hämatokrit- - (27%); Thromboyten+ (389 g/l)
K.K.	m	Hb-(13,7g/dl)
L.F.	w	Gesamteiweiß+(8,2g/dl); MCV-(79fl); Thrombozyten+ (367G/l)
L.M.	w	Natrium—(133mmol/l); Kreatinin-(0,4mg/dl); MCV- (74fl); MCH-(24pg); Thrombozyten+ (356G/l)
M.R.	m	Gesamtbilirubin+(1,47mg/dl); Hb- (41g/dl)
M.D.	m	Glucose+(188mg/dl); Erythrozyten-(4,1T/l); Hb-(13,3g/dl)Hkt-(39%)
M.U.	w	Gamm-GT 37C+ (186U/l); AST(GOT) 37C+ (33U/l); C-reakt. Protein+ (51,6mg/l); Leukozyten+ (10,89G/l); Erythrozyten-(3,8T/l); Hb-(12,1g/dl); MCV+(98fl); Thrombozyten+ (529G/l)
M.Ro.	w	Gamma-GT 25C+ (23U/l); Alk. Phosphatase 25C+ (210 U/l); GLDH 25C+ (4,0 U/l); Harnsäure+ (6,9mg/dl); Hb- (12,2 g/dl); Hkt-(35T/l); Leukozyten++ (16,3G/l); Thrombozyten+ (505 G/l); Neutrophile+ (78%)Lymphozyten- (10%)
P.D.	w	Hkt 38%
P.U.	w	Leukozyten+ (12,8G/l); Thrombozyten+ (392G/l)

Tabelle 18: Präoperative Laborwerte der Patienten ohne Bisphosphonattherapie (Fortsetzung auf Seite 94)

R.N.	w	Neutrophile+ (40%); Hkt 40%
R.E.	w	Gamm-GT25C+ (30U/l); MCV+ (98fl)
S.C.	w	Natrium- (134mmol/l); Gamm-GT+ (41U/l); Erythrozyten- (3,3T/l); Hb-(9,6g/dl); Hkt- (30%)
T.H.	w	Natrium—(132 mmol/l); gamma-GT+ (45U/l); Glucose+ (138mg/dl);Leukozyten+ (13,0G/l)

Tabelle 18: Präoperative Laborwerte der Patienten ohne Bisphosphonattherapie (Fortsetzung von Seite 93)

(Referenzbereiche: Hämatokrit weiblich: 37-48 %, männlich 40-52 %; Thrombozyten 140 000 – 345 000/ $\mu$ l; Hb männlich: 14-18 g/dl, weiblich: 12-16 g/dl; Erythrozyten: weiblich 4,3 - 5,2 , männlich 4,8 - 5,9; MCH: 28-34 pg)

## 7.2 Symptome der Patienten mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose

Patient	Geschlecht	Symptomatik
AM	m	Freiliegender, infizierter Knochen; massive Wundheilungsstörungen
HG	w	Nicht heilende Extraktionswunde, Eiterung, intraorale Schwellung; Unterkieferrand durchastbar
HM	w	Wundheilungsstörung, Rötung, intraorale Schwellung
HK	w	Extra- und intraorale Weichteilschwellung und Schmerzen bis in die Ohren ziehend seit 6 Monaten; Unterkieferrand durchastbar; Unterkiefer verdickt aufgetrieben; Zähne in der betroffenen Region leicht gelockert; Schwellung der örtlichen Lymphknoten
KSt	m	Vor einem Jahr Extraktion eines Molaren, seitdem Wundheilungsstörungen, Wundrevision vor 6 Monaten, keine Besserung; bei Mundöffnung leicht Schmerzen in der Region des Kiefergelenks präaurikulär; entzündliche Gingivaveränderung in der betroffenen intraoralen Region MR: ca. 3mm große Zyste im Alveolarkamm Regio 38; begleitende entzündliche Weichteilveränderungen insbesondere im M.masseter und M. pterygoideus med. Rezidiv: erneut Schmerzen, Kieferklemme, austritt von Pus intraoral im Bereich der alten Narbe
KG	w	Vor 4 Monaten Extraktion eines Molaren, seitdem Wundheilungsstörungen; dry socket mit freiliegendem Knochen ling/vest
KSi	w	Nach Extraktion Wundheilungsstörungen; mehrfache Wiederaufrischung der Wunde; UK leicht aufgetrieben, vestibulärseitig druckschmerzhaft; lingual freiliegender Knochen, nicht schmerzhaft; OPG: wolkige Aufhellung in der betroffenen Region
MRu	w	Vor 1,5 Jahren Extraktion im OK, die darauf folgende Wundheilungsstörung führte zum Verlust sämtlicher Zähne des linken Oks; Vor 3 Monaten Extraktion eines Frontzahnes seitdem Wundheilungsstörungen; putride Exsudationen
PK	m	Seit Jahren floride Osteomyelitis OK links ; mit mehreren Hautfisteln ; bei Aufnahme Schwellung und Rötung der Wange, Vestibulum unauffällig
SJ	m	Nach Extraktion eines Molaren vor 4 Wochen Wundheilungsstörungen, freiliegender Knochen, keine Granulation; Schwellung Regio 23-25, Pus, Fistel, Knochen Regio 22-24 freiliegend
VE	w	Vor 6 Monaten Extraktion 24 ; MAV Regio 24-26 links bei Zustand nach Extraktion; Schwellung der Wange, Fistel

Tabelle 19: Symptomatik bei Bisphosphonatpatienten

### 7.3 Vorerkrankungen bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Erkrankung des Herzens	7
Erkrankung der Leber	4
Erkrankung der Schilddrüse	3
Hypotonie	3
Erkrankung des Magen-Darm-Traktes	3
Asthma	3
Diabetes mellitus	3
Adipositas	3
Parkinson	1
Hypertonie	1
Rheuma	1
Erkrankung der Niere	1
Depression	1
Epilepsie	1
Thrombose	1
Polyneuropathie	1
HOPS	1

Tabelle 20: Vorerkrankungen der Patienten ohne Bisphosphonattherapie



#### 7.4 Risikofaktoren bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis

Patient	Nikotin	Alkohol	Sonstiges
H.Iv.	Ca. 25 Zigaretten/Tag	-----	-----
H.E.	früher : ca. 15 Zigaretten/Tag	-----	Diabetes
H.L.	Ca. 20 Zigaretten/Tag	-----	-----
H.H.	20-30 Zigaretten/Tag	-----	-----
J.S.	Ca. 30 Zigaretten/Tag	-----	-----
K.K.	exzessiver Zigarettenkonsum	Zustand nach Alkoholabusus	-----
L.U.	15 Zigaretten/Tag	1-2 Bier pro Tag	-----
M.D.	Ca. 25 g Tabak /Tag	0,5 Fl. Wein pro Tag	Diabetes
M.U.	8-10 Zigaretten/Tag	-----	-----
R.H.	Bis vor ca. 13 Jahren	-----	-----
R.P.	10 Zigaretten/Tag	-----	-----
R.N.	20 Zig. /Tag	-----	-----
R.E.	20 Zig/Tag	-----	-----
S.A.	10 Zigaretten/Tag	4-5 Bier/Tag	-----
S.E.	Bis vor ca. 11 Jahren	-----	-----
T.H.	-----	-----	Diabetes
W.F.	25 Zig/Tag	-----	-----

Tabelle 21: Risikofaktoren bei Patienten ohne Bisphosphonattherapie

## 7.5 Medikation bei Bisphosphonatpatienten

Patient	Alter, Geschlecht	Chemotherapie	Andere Medikamente
A.M.	59 J, m	Chemotherapie	Magen-Darm-Präparat Antidiabetikum Corticoid Broncholytikum Analgetikum
H.G.	70 J, w	Chemotherapie Mit Chlorambucil und Prednison (KNOSPE-Schema)	Analgetikum Interferonerhaltungstherapie
H.M.	75 J, w	nein	Analgetikum
H.K.	57 J, w	Chemotherapie	Betablocker Diuretikum Ophthalmica Analgetikum
K.S.	62 J, m	Chemotherapie Estracyt, Faslodex	Urologikum Antikoagulantium Zytostatikum Calciumpräparat
K.G.	39 J, w	Chemotherapie, Hormontherapie mit Faslodex und Enantone	Psychopharmaka Broncholytikum Hypothalamushormon Schilddrüsen therapeutikum
K.S.	48 J, m	Chemotherapie mit Vincristin, oalem Idarubicin, Dexamethason, Melphalan;	Interferon Diuretikum Gichtmittel Betablocker
M.R.	75 J, w	Chemotherapie	Analgetikum Betablocker
P.K.	67 J, m	Chemotherapie Mit Cyclophosphamid und Doxorubicin	Psychopharmaka
S.J.	70 J, m	Chemotherapie Mit Taxotere 40 mg/Woche	Zytostatikum Dermatikum Antikoagulantium Magen-Darmpräparat
V.E.	78 J, w	vermutlich Chemotherapie	Schilddrüsenpräparat

Tabelle 22: Medikation bei Bisphosphonatpatienten

## 7.6 Pathohistologische Ergebnisse der Patienten mit chronischer Osteomyelitis

Patient	Geschlecht
C.M.	Fremdkörper: Amalgam, Wurzelfüllungsmaterial trotz operativer Entfernung Rezidiv Dg: unspez. fibros. Entzünd.
D.S.	Chronische, fibrosierende, örtlich floride Osteomyelitis
F.S.	chronisch, noch herdförmig eitrige Osteomyelitis
H.Iv.	Chronisch-granulierende z.T. eitrige Osteomyelitis
H.E.	Chronische Osteomyelitis und chron. fibrosierende Entzündung des Weichgewebes
H.Ir.	Spongioser Knochen mit granulierender und vernarbender Entzündung
H.L.	Chronische Osteomyelitis
H.H.	Nekrotisches Knochengewebe mit florider granulierender und in Fibrose übergehender Entzündung (Osteomyelitis)
H.S.	Chronische, an Entzündungszellen arme Osteomyelitis
J.S.	chronische sklerosierende Osteomyelitis
K.K.	Chronische, aber auch floride granulierende und vernarbende Entzündung
L.C.	Chronisch offenbar auch resorptive Entzündung des Markgewebes insbesondere in Nachbarschaft zu neugebildetem Geflechtknochen
L.U.	Chronisch fibrosierende Osteomyelitis mit knöchernen Umbauvorgängen. Fokale Knochennekrosen.
L.F.	Chronische Osteomyelitis
L.M.	Chronische Osteomyelitis/sklerosierende Ostitis linker Oberkiefer;; ausgedehnte reaktive Knochenneubildung mit leichtgradiger Markraumfibrose und minimaler chronischer unspezifischer Entzündung wie bei chronisch sklerosierender bzw. chronischer multifokaler rekurrerender Osteomyelitis
M.R.	Streckenweise nekrotischer Knochen mit unspezifischer, granulierender, abschnittsweise vernarbender Entzündung mit dem Bild einer Osteomyelitis;  Chronische granulierende und vernarbende Weichgewebsentzündung mit perifokaler Knochensklerose und Einschluß avitaler kleiner Knochenfragmente;  Chronisch granulierende Weichgewebsentzündung mit Übergriff auf teilweise neugebildeten, sklerosierten Knochen im Sinne einer chronisch-sklerosierenden Osteomyelitis
M.D.	Floride chronische granulierende und vernarbende Weichgewebsentzündung mit Übergriff auf narbig sklerosiertes, neugebildetes Knochengewebe
M.Ro.	(leichte floride chronische, granulierende und fibrosierende Weichgewebsentzündung) und Osteomyelitis

Tabelle 23: Pathohistologische Ergebnisse der Patienten mit chronischer Osteomyelitis (Fortsetzung auf Seite 100)

M.U.	Chronisch fibrosierende, mit umfangreicher Ausbildung von Geflechtknochen einhergehende Osteomyelitis
P.D.	Geringe floride, chronische, unspezifische Osteomyelitis
R.P.	Örtlich recht kräftige, floride chronische, granulierende Entzündung um Knochensequester, gut vereinbar mit einer chronischen Osteomyelitis
R.N.	Mäßiggrade chronische, sklerosierende, mit ausgeprägten Knochenneubildungsvorgängen einhergehende Osteomyelitis; z.T. floride chronische Osteomyelitis
R.E.	Sklerosierende Osteomyelitis mit Sequesterbildung
R.H.	fokal floride chronische Osteomyelitis
S.A.	Zeichen stattgehabten Knochenumbaus, teilweise in Verbindung mit kalzifizierten Sklerosierungen in ehemaligem Markraumgewebe, des weiteren periostale Vernarbungen und kleinen Fremdstoffresten
S.C.	Chronische Osteomyelitis
S.E.	95 fibröse dysplasie 96 granulierende Entzündung
S.St.	1/95 = floride chron. granulierende und fibrosierende Entzündung. 7/95 = mässiggradige chronische, leicht floride granulierende und vernarbende Entzündung.
S.U.	Osteomyelitis
T.H.	Partiell nekrotisches Knochengewebe mit teils eitriger und granulierender, teils fibrosierender Entzündung sowie Narbengewebe; Wurzelrest
W.F.	Floride chronisch granulierende und einschmelzende Weichgewebsentzündung mit Einbeziehung mikrotrabekulären, teilweise neugebildeten Knochengewebes im Sinne einer Osteomyelitis

Tabelle 23: Pathohistologische Ergebnisse der Patienten mit chronischer Osteomyelitis (Fortsetzung von Seite 99)

## 7.7 Mögliche Ätiologien der Patienten mit chronischer Osteomyelitis

Patient	wahrscheinliche Ätiologie	Erklärung
BM (w)	Fremdkörper	Zustand nach Zahnextraktion; pathohistologische Untersuchung ergab, dass Fremdmaterial in der erkrankten Region vorhanden war, was zu einer chronischen Entzündung im Bereich geführt haben könnte
CF(w)	Fremdkörper	Intraoperativ wurden Wurzelfüllungsreste gefunden, die eine Entzündungsreaktion verursacht haben könnten, zusätzliches Vorhandensein einer positiven Mikrobiologie
DS (m)	unbekannt	keine Auffälligkeiten
FS(w)	chronisch infektiös	operative Eingriffe (WSR) in der erkrankten Region, die im Rahmen einer Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit nachfolgender verminderter Abwehr geführt haben könnten, zusätzlich niedriger Hämatokritwert, der eventuell ein niedriges Sauerstoffangebot in der Region zur Folge hatte
	ev. Tendoperiostitis	langdauernder Verlauf ohne Therapieerfolg (5 Jahre), Bruxismus, Ansatzstelle M. masseter
HE(w)	chronisch infektiös	ev. lokale Abwehrstörung durch Diabetes und Nikotinkonsum, Thrombose in der Vorgeschichte, Zustand nach Zahnextraktion, positive Mikrobiologie
Hiv(w)	chronisch infektiös	ev. lokale Abwehrstörung durch Nikotinkonsum und regelmäßigen Alkoholkonsum ; Implantatentfernung im erkrankten Bereich, was ev. zu Vernarbungen und Durchblutungsstörungen geführt haben könnte
Hlr(w)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion; Pathohistologisch wurde der: Nachweis von M. tuberculosis erbracht
HL (m)	chronisch infektiös	Vorliegen einer Infizierten nasopalatinalen Zyste, die eventuell eine Infektion des angrenzenden Knochengewebes verursacht hat; zusätzlich mögliche lokale Durchblutungsstörungen durch Nikotinkonsum
HH (m)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion, im weiteren Krankheitsverlauf Abszess und später Fistelgang; Nikotinkonsum könnte zu einer lokalen Durchblutungsstörung geführt haben;
HS(m)	chronisch infektiös / unbekannt	Operative Weisheitszahnentfernung drei Jahre vor Auftreten des Krankheitsbildes. Dies könnte durch eine Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit verminderter Abwehrschwäche geführt haben
JS(w)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion, Nikotinkonsum
	ev. Tendoperiostitis	langdauernder Verlauf ohne Therapieerfolg (8 Jahre), Rezidiv nach HBO und Dekortikation, M. masseter-Beteiligung, Mikrobiologie negativ

Tabelle 24: Möglichen Ätiologie der Patienten mit chronischer Osteomyelitis (Fortsetzung auf Seite 102 und Seite 103)

KK(m)	chronisch infektiös	Zustand nach Alkoholabusus und exzessiver Nikotinkonsum könnten ev. zu einer lokalen Abwehrschwäche geführt haben; doppelte Unterkieferfraktur
LU (m)	chronisch infektiös	Ev. lokale Abwehrschwäche durch Nikotinkonsum und Zustand nach Alkoholabusus; rezidivierende perimandibuläre Abszesse
LF(w)	chron.inf./juvenil	Erhöhte Thrombozytenwerte, niedriger MCV Wert 10 Jahre alt
LM(w)	chron. inf./juvenil	Erhöhte Thrombozytenwerte, niedriger MCV Wert und MCH; Jahre alt
LC(w)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion
MR(m)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion. Vor 3 Jahren paramandibulärer Abszess
MU(w)	chronisch infektiös	Nicotinkonsum und Anämie könnten ev. Zu einer lokalen Abwehrschwäche geführt haben
MD(m)	chronisch infektiös	Alkohol und Nikotinkonsum; Diabetes, Anämie
MRO(w)	chronisch infektiös	Zustand nach Extaktion, dann Abszess; Anämie, erhöhte Thrombozytenwerte
PD(w)	chronisch infektiös	operative Eingriffe in der erkrankten Region, die im Rahmen einer Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit nachfolgender verminderter Abwehr geführt haben könnten
PD(w)	ev. hypovaskulärer Tumor	Myxomentfernung in der erkrankten Region 6 Monate zuvor, ev. Restgewebe
PU(w)	chronisch infektiös	Zustand nach Zahnextraktion, erhöhte Thrombozytenwerte
RP(w)	chronisch infektiös	Nach Zahnsanierung; Nikotinkonsum gelegentlich Alkohol
RH(m)	chronisch infektiös	operative Eingriffe (WSR) in der erkrankten Region, die im Rahmen einer Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit nachfolgender verminderter Abwehr geführt haben könnten, Nikotinkonsum
RN(w)	chronisch infektiös	Nicotinkonsum, erhöhte Thrombozytenwerte, positive Mikrobiologie
RE(w)	chronisch infektiös	Nicotinkonsum; Zahnfokus der submentalen Abszess verursachte
SA(m)	chronisch infektiös	Nikotin und Alkoholkonsum

Tabelle 24: Möglichen Ätiologie der Patienten mit chronischer Osteomyelitis (Fortsetzung von Seite 101, Fortsetzung auf Seite 103)

SSt(w)	chronisch infektiös	operative Eingriffe (WSR) in der erkrankten Region, die im Rahmen einer Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit nachfolgender verminderter Abwehr geführt haben könnten
SC(w)	chronisch infektiös	Zahnfokus, der einen perimand Abszess verursachte;; ausgeprägte Osteoporose; Anämie
SU(w)	ev. Tendoperiostitis	schmerzhafte Hyperaktivität der Kaumuskulatur
SE(m)	chronisch infektiös	operative Eingriffe (WSR) in der erkrankten Region, die im Rahmen einer Vernarbung zu einer Durchblutungsstörung mit nachfolgender verminderter Abwehr geführt haben könnten, Nikotinkonsum ev fibröse Dysplasie
TH(w)	Fremdkörper	Wurzelrest von dem vor 14 Jahren extrahierten 48, positive Mikrobiologie; Diabetes mellitus könnte ev. zu einer lokalen Abwehrschwäche geführt haben
WF(m)	chronisch infektiös	Zustand nach Exaktion; massetericomandibulärer Abszess; Nikotinabusus

Tabelle 24: Möglichen Ätiologie der Patienten mit chronischer Osteomyelitis (Fortsetzung von Seite 101 und Seite 102)

## 7.8 Medikation der Patienten ohne Bisphosphonattherapie

Medikament	Anzahl der Bisphosphonatpatienten	Anzahl der Patienten ohne Bisphosphonattherapie
Analgetikum/Antirheumatikum	4	9
β-Blocker	3	7
Diuretikum	2	6
Magen-Darm-Präparat	2	4
Broncholytikum	2	4
Hypothyreosepräparat	2	3
Digitoxin	0	3
Calcium-Antagonist	0	2
Koronarmittel	0	2
Antiepileptikum	0	2
Sedativum	0	2
Antidepressivum	0	2
Laxantium	0	2
Antikoagulantium	1	1
Antiparkinsonmittel	0	1
Neuropathiepräparat	0	1
orales Kontrazeptivum	0	1
Corticoid	1	1
Glykosid	?	1
Antiarrhythmikum	1	1
Ophthalmicum	1	0
Urologikum	1	0
Psychopharmaka	2	0
Gichtmittel	1	0
Dermatikum	1	0
Antidiabetikum	1	0
Interferon	1	0
Zytostatikum	2	0

Tabelle 25: Medikation der Bisphosphonatpatienten



## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: chemische Strukturformeln einiger Bisphosphonate (nach Resch, 2004) .....	17
Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtpatientengut (44 Patienten) in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	25
Abbildung 3: Lokalisation der Osteomyelitis im Gesamtpatientengut (prozentuale Verteilung) ..	25
Abbildung 4: Lokalisation der chronischen Osteomyelitis im Gesamtpatientengut (prozentuale Verteilung in unterschiedlichen Kieferbereichen).....	26
Abbildung 5: Indikationen für die Bisphosphonattherapie .....	29
Abbildung 6: Lokalisation der Osteonekrose bei Bisphosphonatpatienten .....	30
Abbildung 7: Ätiologiealgorithmus der infektiösen Osteomyelitis (Mommsen, 2002).....	71
Abbildung 8: Ursachen und Folgen der Keimvermehrung bzw. –elimination bei der chronischen Osteomyelitis. (Gleichgewichtszustand = Chronizität der chronischen Osteomyelitis, nach Mommsen, 2002) .....	72

## **9 Literaturverzeichnis**

1. Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J, Kreuzsch T. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10: 73-81
2. Addicks HW, Austermann KH, Becker R. Zur Therapie der chronischen Unterkieferosteomyelitis. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1984; 8: 165-166
3. Adekeye EO, Cornah J. Osteomyelitis of the Jaws: A review of 141 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 24-35
4. Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker. *Dtsch Apotheker Zeitung* 2004; 33: 3662
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Dtsch Ärztebl* 2004; 31/32: 1843
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Dtsch Ärztebl* 2005; 8: 529
7. Bakeman RJ, Abdlsayed RA, Sutley SH, Newhouse RF. Osteopetrosis: A review of the literature and report of a case complicated by osteomyelitis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 1209-1213
8. Baltensperger M, Grätz K, Bruder E, Lebeda R, Makek M, Eyrich G. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32: 43-50
9. Becker R. Beobachtungen über die Zunahme der Kieferosteomyelitis und Änderungen ihres Krankheitsbildes. *Dtsch Zahnärztl Z* 1959; 14: 1373-1379
10. Becker R. Therapie der chronischen Osteomyelitis. *Dtsch Zahnärztl Z* 1967; 22: 1020-1026
11. Belli E, Matteini C, Andreano T. Sclerosing osteomyelitis of Garré periostitis ossificans. *J Craniofac Surg* 2002; 13: 765-768
12. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-721

13. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; 44: 857-869
14. Calhoun KH, Shapiro RD, Stiernberg CM, Calhoun JH, Mader JT. Osteomyelitis of the mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1157-1162
15. Cunha BA. Osteomyelitis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 287-293
16. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Grötz KA, Kreusch T. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. *Dtsch Zahnärztl Z* 2006; 60: 10
17. Evans BE, Jacobson JH 2d, Peirce EC 2d, Friedman EW, Schwartz AE. Chronic osteomyelitis of mandible: hyperbaric oxygenation treatment. *N Y State J Med* 1976; 76: 966-967
18. Eyrich GK, Harder C, Sailer HF, Langenegger T, Bruder E, Michel BA. Primary chronic osteomyelitis associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome). *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 456-464
19. Feifel H, Friebel S, Riediger D. Verlauf und Therapie der Osteomyelitis des Gesichtsschädels. *Dtsch Zahnärztl Z* 1997; 52: 691-693
20. Felsberg GJ, Gore RL, Schweitzer ME, Jui V. Sclerosing osteomyelitis of Garrè (periostitis ossificans). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 117-120
21. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-1128
22. Fleuridas G, Teysseres N, Ragot JP, Chikhani L. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible and SAPHO syndrome. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; 103: 96-104
23. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-6544.

24. Giglio MJ, Gorustovich A, Guglielmotti MB. Bone healing under experimental anemia in rats. *Acta Odontol Latinoam* 2000; 13: 63-72
25. Glahn M. The surgical treatment of chronic osteomyelitis of the mandible. *J Maxillofac Surg* 1974; 2: 238-241
26. Gorman JM. Periostitis ossificans; report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10: 129-132
27. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 259-260
28. Grime PD, Bowerman JE, Weller PJ. Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads in the treatment of primary chronic osteomyelitis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28: 367-374
29. Groot RH, Ongerboer de Visser BW, van Merkesteyn JP, Speelman JD, Bras J. Changes in masseter inhibitory reflex responses in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 727-732
30. Groot RH, van Merkesteyn JP, Bras J. Diffuse sclerosing osteomyelitis and florid osseous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 333-342
31. Groot RH, van Merkesteyn JP, van Soest JJ, Bras J. Diffuse sclerosing osteomyelitis (chronic tendoperiostitis) of the mandible. An 11-year follow-up report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 557-560
32. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 155-160.
33. Hawkins BJ, Langerman RJ, Calhoun JH, Mader JT. Osteomyelitis. *Bull Rheum Dis* 1994; 43: 4-7
34. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century?. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-689
35. Hjørting-Hansen E. Decortication in treatment of osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29: 641-655

36. Hoefert S, Eufinger H. Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Biphosphonaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9: 233-238
37. Hönig JF. Grundlegende Betrachtung der Pharmakotherapie der chronischen Osteomyelitis. *ZMK* 1997; 9: 37-40
38. Hudson JW. Osteomyelitis of the jaws: a 50 years perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1294-1301
39. Jacobsson S, Hollender L. Treatment and prognosis of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 7-14
40. Jacobsson S. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1979; 360: 61-63
41. Jacobsson S. Diffuse Sclerosing Osteomyelitis of the Mandible. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 363-385
42. Kawai T, Sato I, Yosue T, Takamori H, Sunohara M. Anastomosis between the inferior alveolar artery branches and submental artery in human mandible. *Surg Radiol Anat*. 2006; 28: 308-10
43. Killey HC, Kay LW, Wright HC. Subperiosteal osteomyelitis of the mandible. A clinical survey and experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29: 576-589
44. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 667-677
45. Köhnlein S, Brinkmann G, Korner T, Kreusch T, Bohuslawizki KH, Heller M. Magnetresonanztomographie zur Diagnostik von Unterkieferosteomyelitiden. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997; 167: 52-57
46. Koorbusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 149-154
47. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates?. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 395-403

48. Lichty G, Langlais RP, Aufdemorte T. Garrè's osteomyelitis. *Oral Surgery* 1980; 50: 309-313
49. Liebllich SE, Piecuch JF. Infection of the jaws, including infected fractures, osteomyelitis, and osteoradionecrosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2000; 8: 121-132
50. Malmström M, Fyhrquist F, Kosunen TU, Tasanen A. Immunological features of patients with chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 6-13
51. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 412-420
52. Marx RE. Chronic osteomyelitis of the jaws. In: Laskin DM, Strauss RA, ed. *Oral and Maxillofacial surgery clinics of North America, Vol 3*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 367-381
53. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 283-288
54. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-1239
55. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-1575
56. McDonnell D, Reza Nouri M, Todd ME. The mandibular lingual foramen: a consistent arterial foramen in the middle of the mandible. *J Anat* 1994; 184: 363-369
57. Mercuri LG. Acute osteomyelitis of the jaws. In: Laskin DM, Strauss RA, ed. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of north America, Vol 3*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 355-365
58. Migliorati CA. Bisphosphanates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4254
59. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-14

60. Mommsen J. Die hyperbare Sauerstofftherapie als adjuvante Therapie bei chronischer Osteomyelitis im Kieferbereich. Inauguraldissertation, Bonn 2002
61. Montonen M, Iizuka T, Hallikainen D, Lindqvist C. Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 5-11
62. Nordin U, Wannfors K, Colque Navarro P, Mollby R, Heimdahl A. Antibody response in patients with osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 429-435
63. Nortje CJ, Wood RE, Grotepass F. Periostitis ossificans versus Garrè's osteomyelitis. Part II: Radiologic Analysis of 93 Cases in the Jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 249-260
64. Olaitan AA, Amuda JT, Adekeye EO. Osteomyelitis of the mandible in sickle cell disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 190-192
65. Paim L, Liphhaus BL, Rocha A, Ligia A, Silva CA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the mandible: report of three cases. *J Pediatr* 2003; 79: 467-470
66. Panders AK, Hadders HN. Chronic sclerosing inflammations of the jaw. *Oral Surgery* 1970; 30: 396-412
67. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-1558
68. Pell GJ, Shafer WG, Gregory GT, Ping RS, Spear LB. Garre's osteomyelitis of the mandible: report of case. *J Oral Surg* 1955; 13:248-252
69. Peterson LJ. Microbiology of Head and Neck Infections. In: Laskin DM, Strauss RA, ed. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of north America*, Vol 3. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 247-257
70. Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10: 287-300

71. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-1374
72. Resch H. Neues aus der Osteoporose-Therapie. *Journal für Menopause* 2004; 11:25-29
73. 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; 62: 527-34
74. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 97-101
75. Schaal KP, Mauff G, Pulverer G. Recent developments in the epidemiology of staphylococcal infections in the Cologne area. In: Jeljaszewicz J, Hrsg. *Staphylococci and staphylococcal infections*. Stuttgart: G Fischer Verlag, 1981; 917-923
76. Schilli W. Knocheninfektionen. In: Schwenzer N, Grimm G, Hrsg. *Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Band 1*. Stuttgart-New York: Thieme, 1988: 231-235
77. Schilling F. Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO). *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1998; 168: 115-127
78. Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Dürkop H. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9: 239-245
79. Schneider LC, Mesa ML. Differences between florid osseous dysplasia and chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 308-312
80. Schuknecht B, Valavanis A. Osteomyelitis of the mandible. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 605-618
81. Schuknecht BF, Carls FR, Valavanis A, Sailer HF. Mandibular osteomyelitis: evaluation and staging in 18 patients, using magnetic resonance imaging, computed tomography and conventional radiographs. *J Craniomaxillofac Surg* 1997; 25: 24-33
82. Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982; 4: 251-253



83. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 763-764
84. Scolozzi P, Lombardi T, Edney T, Jaques B. Enteric bacteria mandibular osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 42-46
85. Shakenowsky BN, Ripamonti U, Lownie JF. Chronic Osteomyelitis of the Jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 352-356
86. Steiner B, Lenz JH, Gundlach KKH, Freund M. Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2142-2145
87. Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Radiographic evaluation of possible etiology of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 b; 84: 571-577
88. Suei Y, Tanimoto K, Miyauchi M, Ishikawa T. Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis: report of four cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 a; 55: 410-414
89. Suei Y, Tanimoto K, Taguchi A, Wada T, Ishikawa T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 156-162
90. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-1239
91. Thoma KH, Holland DJ Jr. Osteomyelitis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1948; 1: 76-87
92. Towns TM. Chronic sclerosing osteomyelitis of maxilla and mandible: Review of the literature and report of case. *J Oral Surg* 1972; 30: 903-905
93. Van Doorne I, Soubry R, Wackens G, Goossens A. Periostitis ossificans. *Acta Stomatol Belg* 1995; 92: 131-136
94. Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, van der Waal I, Kusen GJ, Egyedi P, van den Akker HP, de Man K, Panders AK, Lekkas KE. Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 386-395

95. Van Merkesteyn JP, Groot RH, Bras J, Bakker DJ. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: clinical radiographic and histologic findings in twenty-seven patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 825-829
96. Van Merkesteyn JP, Groot RH, Bras J, McCarroll RS, Bakker DJ. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a new concept of its etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 414-419
97. Van Merkesteyn JP, Groot RH, van den Akker HP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Treatment of chronic suppurative osteomyelitis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997 b; 26: 450-454
98. Van Merkesteyn JP. Discussion of: Suei Y et al.. Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis: report of four cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 a; 55: 414-415
99. Waldron CA, Giansanti JS, Browand BC. Sclerotic cemental masses of the jaws (so-called chronic sclerosing osteomyelitis, sclerosing osteitis, multiple enostosis, and gigantiform cementoma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 590-604
100. Wannfors K, Hammarström L. A proliferative inflammation in the mandible caused by implantation of an infected dental root. A possible experimental model for chronic osteomyelitis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 179-183
101. Wannfors K, Gazelius B. Blood flow in jaw bones affected by chronic osteomyelitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991; 29: 147-153
102. Wood RE, Nortje CJ, Grotepass F, Schmidt S, Harris AM. Periostitis ossificans versus Garrè's osteomyelitis. Part I. What did Garrè really say?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 773-777

## **10 Danksagung**

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meinem Mann, deren Unterstützung, Geduld und Verständnis zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Appel möchte ich mich herzlichst für die Betreuung bedanken.

Ebenso bedeutend für das Gelingen war die hervorragende Betreuung durch Herrn Dr. Dr. Mommsen, dem ich für die zeitintensive und umfassende Unterstützung danken möchte.

Großer Dank gilt meiner weiteren Familie und meinen Freunden, die durch stetige Motivation einen großen Anteil zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.