

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. hc. Ulrich Joos -**

**Veränderungen des Knochens in Abhängigkeit der
Strahlendosis in Bezug auf die Insertion enossaler
dentaler Implantate**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Voß, Stefan

aus Hamm

2006

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelm-Universität Münster**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. A. Büchter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. U. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2006

**Aus der Poliklinik für Zahn-Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
der Westfälischen Wilhelm-Universität Münster**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ulrich Joos -

Referent: PD Dr. A. Büchter

Koreferent: Prof. Dr. Dr. U. Meyer

Zusammenfassung

**Veränderungen des Knochen in Abhängigkeit der Strahlendosis in Bezug auf die
Insertion enossaler dentaler Implantate**

Stefan Voß

Auf konventionelle Weise ist meist die Wiederherstellung der Kaufunktion bei Patienten nach ausgedehnten tumorbedingten Resektionen des Gesichtschädels und intraoraler Weichteile mit Strahlenbelastung nicht mehr erreichbar. In diesem Bereich finden daher häufig osseointegrierte Implantate Anwendung, da resektionsbedingte Veränderungen die physiologische Anatomie eines günstigen Prothesenlagers für herausnehmbaren Zahnersatz beeinträchtigen. Daher ist es sinnvoll, diese Patienten frühestmöglichst mit Implantaten in Abhängigkeit von der Strahlendosis zu rehabilitieren. Neuere histologische Studien über die Knochenmasse, Vitalität und Vaskularisation in Abhängigkeit der Strahlendosis existieren nicht. Bei insgesamt 32 Patienten wurde die aufzubereitende Implantatkavität mit einem Trepanbohrer durchgeführt. Die gewonnenen Knochenzylinder wurden mit EDTA entkalkt, in Paraffin eingebettet, mit Hämatoxylin-Eosin und Lowcross puffer von Willebrandt /Faktor VIII gefärbt. Anschließend wurden histomorphometrisch der prozentuale Osteoidanteil, die quantitative Osteozyten- und Gefäßanzahl ausgewertet.

16 Patienten wurden mit 60 Gy und 8 Patienten mit 30-45 Gy bestrahlt. Als Vergleichskollektiv wurden 8 Patienten ohne Bestrahlung eingeschlossen.

Der Osteoidanteil unterschied sich statistisch nicht signifikant, hingegen waren signifikant weniger Gefäße und Osteozyten nach einer Bestrahlung im Gegensatz zu den nicht bestrahlten Patienten vorhanden.

Eine Strahlentherapie induziert eine Fibrose, ohne die quantitative Knochenmasse zu verändern, jedoch kommt es nach Anwendung einer Strahlentherapie zum Vaskularisations- und Vitalitätsverlust.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2006

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Aufbau des Knochen	2
1.2.	Biomechanik der Maxilla und Mandibula	4
1.3.	Entwicklung der Implantate	4
1.4.	Biomechanik enossaler Implantate.....	8
1.5.	Materialien.....	9
1.6.	Implantatdesign	10
1.7.	Implantateinheilung	17
1.8.	Osteoradionekrose als Bestrahlungsfolge	19
2	Material und Methode	22
2.1.	Knochenproben/Patienten	22
2.2.	Paraffineinbettung der Knochenproben.....	22
2.3.	Anfertigung eines Paraffinschnittes	23
2.4.	Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Knochenproben.....	24
2.5.	Eindeckeln der Schnittpräparate	25
2.6	Immunhistologie	25
2.7.	Lichtmikroskopie.....	27
2.8.	Histomorphometrie	27
2.9.	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1.	Knochenproben	29
3.2.	Auswertung der histologischen lichtmikroskopischen Aufnahmen	29

3.2.1. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe ohne Bestrahlung	30
3.2.2. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 30-45 Gy	33
3.2.3. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy.....	37
3.3. Auswertung der Histomorphometrie	41
3.3.1. Osteoidrate	42
3.3.2. Osteozytenanzahl	43
3.3.3. Gefäßanzahl	45
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4 Diskussion.....	48
5 Schlussfolgerungen	55
6 Zusammenfassung	56
7 Literaturverzeichnis.....	57
8 Anhang	72
8.1 Danksagung.....	72
8.2 Abbildungsverzeichnis	I
8.3 Tabellenverzeichnis	I
9 Lebenslauf.....	I
Schulbildung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

In der Therapie von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter Einschluss von Strahlentherapie, Chemotherapie und Operationen verbessern multimodale Konzepte das Langzeitüberleben onkologischer Patienten. Da die Tumore häufig im Kiefer-, Gesichts- und Halsbereich lokalisiert sind, wird eine sehr hohe Anforderung an die physische und psychosoziale Rehabilitation dieser Patienten gestellt. Das Sprech- und Schluckvermögen, die Kaufunktion sowie die pro- bzw. epithetische Kompensation von Gewebs- und Organdefekten stellen eine wichtige Rolle in der orofazialen Rehabilitation dar (*Grötz et al. 2002*).

Nach ausgedehnten tumorbedingten Resektionen des Gesichtsschädels und intraoraler Weichteile mit Strahlenbelastung ist die Wiederherstellung der Kaufunktion bei Patienten auf konventionelle Weise häufig nicht mehr möglich, da resektionsbedingte Veränderungen die physiologische Anatomie eines günstigen Prothesenlagers für herausnehmbaren Zahnersatz beeinträchtigen. Daher ist die Versorgung des Patienten bei fehlender Restbezahnung im resezierten Kiefer mit schleimhautgelagerten Prothesen im Unterkiefer oftmals nicht mehr möglich. Osseointegrierte Implantate finden in diesem Bereich so häufig Anwendung (*Schliephake et al. 1999*). Bei bestrahlten Patienten ist die Knochenstruktur im Gegensatz zu Unbestrahlten so verändert, dass eine Osseointegration von Implantaten gefährdet ist. Durch Bestrahlung und in Abhängigkeit der Grenz dosis kommt es zu einer Veränderung der Knochenstruktur, die durch eine massive Fibrose, fehlende Vaskularisierung und einer ausgeprägten Minderung von vitalen Knochenzellen gekennzeichnet ist. Des Weiteren besteht die Gefahr einer Osteoradionekrose, so dass man sich in einem Spannungsfeld zwischen den bestehenden Möglichkeiten der funktionellen Wiederherstellung und der plausiblen Befürchtung, durch den enossalen Eingriff eine infizierte Osteoradionekrose iatrogen zu provozieren, befindet (*Grötz et al. 2002*).

Am häufigsten sind im Kopf-Hals-Bereich die Plattenepithel-Karzinome, die an unterschiedlichen Lokalisationen insbesondere in der Mundhöhle, im Pharynx und in der Kieferhöhle vorkommen. Zahlenmäßig geringer sind die malignen Tumoren der Speicheldrüsen (Adenoid-zystische Karzinome, Mukoepidermoid-, Adeno- und Speichelgang-Karzinome), die Lymphoepitheliale und die Sarkome vertreten. Diese Tumoren haben gemeinsam, dass die onkologischen Patienten eine hohe Strahlendosis von 50 bis > 70 Gy erhalten und die Spätfolgen der Bestrahlung zumeist deutlich ausgeprägt sind (*Grötz et al. 2002*).

1.1. Aufbau des Knochens

Das Knochengewebe ist ein hoch organisiertes Verbundmaterial und besteht aus einer organischen Matrix und anorganischen Mineralstoffen. Es hat die Aufgabe, als feste Stütze und Schutz für die Weichgewebe des Körpers zu sorgen und dient als Reservoir für das lebenswichtige Calcium. Das Knochengewebe bezieht seine Stabilität aus der speziellen Anordnung von Hydroxylapatit und Kollagenfibrillen. Drei Typen von Knochengewebe kann man je nach physiologischer Entwicklung, Alter, Lokalisation und Funktion unterscheiden: Geflechtknochen, Lamellenknochengewebe und Faserknochen (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*).

Knochen besteht aus Osteozyten und Interzellulärsubstanz. Die Osteozyten befinden sich einzeln in kleinen Knochenzellhöhlen, die von Interzellulärsubstanz umgeben sind. Die Knochenzellen sind flach; allseitig besitzen sie lange Fortsätze, die in feinen Knochenkanälchen liegen. Die Knochenkanälchen stehen untereinander in Verbindung und die Fortsätze der Knochenzellen kommunizieren durch die Nexus. Die Interzellulärsubstanz besteht aus einer organischen und anorganischen Matrix. Die organische Matrix setzt sich zu 95 % aus Kollagenfasern vom Kollagentyp I zusammen. Die restlichen 5 % bestehen aus amorphen Interzellulärsubstanzen, vor allem Glykosaminoglykane und spezielle Proteine, z.B. Osteonektin und Osteokalzin.

Die anorganischen Bestandteile lagern sich in die organische Interzellulärsubstanz ein und sorgen so für die Druckfestigkeit des Knochens. Das Hydroxylapatit ist vor allem in Kristallform eingelagert. Die Kristalle sind parallel zu Kollagenfasern angeordnet und umgeben sich an ihrer Oberfläche von einem Mantel aus gebundenen Wasser. Der Knochen wird vom Periost bedeckt. Das Periost umhüllt die äußere Oberfläche des Knochens, setzt sich aus Bindegewebe zusammen und enthält Gefäße und Nerven. Es hat die Aufgabe, für die Ernährung des Knochens und seiner Neubildung zu sorgen (*Schiebler et al. 1997*).

Der Knochen muss um seine Doppelaufgabe, als Stützgewebe und Mineraldepot zu erfüllen, ständig auf äußere Einflüsse mit Umbau- und Anpassungsvorgängen reagieren. Mechanische Belastungen sind in hohem Maße für Differenzierung und Aktivität der Osteoblasten verantwortlich, während calciumregulierende Hormone vorwiegend die osteoklastische Resorption regulieren (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*).

Osteoblasten entstehen durch differentielle Zellteilung aus Knochenvorläuferzellen, die sich am oder im Knochen vorhandenen Bindegewebe befinden. Sie haben die Ultrastruktur von Zellen mit hoher Syntheseleistung. Sie bilden Tropokollagen, neutrale sowie saure Proteoglykane für die Knochenmatrix. Die Osteoblasten scheiden die von ihnen produzierten Substanzen nach allen Seiten ab, so dass sie sich allmählich einmauern. Sobald die Osteoblasten ringsherum von Interzellulärsubstanz eingelagert sind, werden sie Osteozyten genannt.

Osteoklasten aus dem Stamm der Monozyten dagegen sind vielkernige Riesenzellen. Sie haben als Aufgabe den Knochenabbau. Die Osteoklasten besitzen viele Lysome und heterophagische Vakuolen, in denen sich häufig Bruchstücke von aufgenommenen Kollagenfibrillen und Knochenkristalle befinden. Osteoklasten sind oft in kleinen Buchten des abzubauenden Knochens, den Howship-Lakunen, zu finden (*Schiebler et al. 1997*).

1.2. Biomechanik der Maxilla und Mandibula

Neben äußeren Kräften beeinflussen Ober- und Unterkiefer auch innere Spannungen sowie daraus resultierenden Kräfte. Ober- und Unterkiefer sind keine starren Gebilde, sondern es kommt zu deutlichen Deformierungen des Knochengewebes bei Belastungsphasen wie Kauen, Mundöffnen, etc.

Der Oberkiefer gleicht einer Leichtbaukonstruktion aus dünnen Platten, die einen breiten spongiösen Rand besitzt, um den Kaudruck aufnehmen zu können. Verstärkte Fortsätze befinden sich an den Kontaktflächen, an denen diese Plattenkonstruktion den Kaudruck auf die benachbarten Knochen überträgt. Durch sehr starke Anspannung der Kaumuskeln bei geöffnetem Mund ist es möglich den oberen Zahnbogen im Molarenbereich um bis zu 0,2 mm zu verengen.

Der Unterkieferkörper gleicht einem U-förmig gebogenen Röhrenknochen, dessen Kompakta, die durch Trajektoresysteme der Spongiosa unterstützt wird, die Druckbelastung aufnimmt. Der Unterkiefer wird hauptsächlich durch eine Biegebeanspruchung belastet und erfährt so deutliche Verformungen. Bei maximaler Mundöffnung wird der untere Zahnbogen um bis zu 0,7 mm, bei Protrusion um bis zu 1mm verengt (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*).

1.3. Entwicklung der Implantate

Der schon zu Frühzeiten durch kulturgeschichtliche Funde und später im 18. Jahrhundert durch Abbildungen und Aufzeichnungen in Frankreich und England entdeckte Versuch, herausgefallene Zähne durch Implantation von Zähnen oder anderen Materialien zu ersetzen, wurde im 18. und 19. Jahrhundert mit der Entwicklung der Naturwissenschaften vertieft. Es entstand eine Verknüpfung naturwissenschaftlicher Erkenntnisse mit der Medizin. Die moderne Implantologie entwickelte sich in mehreren Schritten. Die entstandenen Verfahren und Implantate zwischen dem Ende des 19. Jahrhunderts und ca. 1970 waren die Erkenntnisse der klinischen Erfahrungen einzelner Zahnärzte.

Ideen entstanden, in künstlich geschaffene Alveolen alloplastische Materialien in Zahnwurzelform einzubringen (*Perry 1888, Snamensky 1891*). Hartmann hatte 1891 den Vorschlag, über im Knochen eingebrachte Pfeiler nicht nur einzelne Zähne zu ersetzen, sondern einen Plattenersatz zu verankern. 1939 erfand *Storck* ein Implantat aus einer Metalllegierung (Vitallium) in Gewindeform und unterschied sich davon von der bisherigen wurzelförmigen Gestalt. *Storck* war einer der Ersten, der eine korrekte Okklusion als Voraussetzung für den Langzeiterfolg eines zahnärztlichen Implantates beschrieb. Somit entwickelte sich eine Vielfalt von neuen Implantatdesignformen. Es wurden weitere Schraubenimplantate (*Tramonte 1965 ; Heinrich 1971*) und andere Formen wie Blattimplantate hergestellt (*Linkow 1966*).

Den nächsten Schub erreichte die Forschung der Implantate zwischen 1970 und 1980. Die Erkenntnisse und Bemühungen in diesem Zeitraum waren grundlegend für die Entstehung einer wissenschaftlich begründeten Implantologie.

Als Motor und Mentor der modernen Implantologie erwies sich *Brånemark*. Im Gegensatz zu allen anderen implantologisch tätigen Zahnärzten beschäftigte er sich mit diesem Thema zunächst ausschließlich von der Seite der Grundlagenforschung. *Brånemarks* Erkenntnisse waren von entscheidender Bedeutung. Er definierte den Begriff der Osseointegration als direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisierten, lebenden Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates (*Brånemark et al. 1985*).

Im Rahmen einer vitalitätsmikroskopischer Untersuchung im Kaninchenknochen hatte er zufällig die Entdeckung gemacht, dass ein glatter Titanzylinder, der in den Knochen eingebracht wurde, nach einigen Monaten mit diesem verwachsen war und eine Entfernung des Titanzylinders ohne Beschädigung des Knochens aufgrund des direkten Kontaktes nicht möglich war. Mit dieser Erkenntnis entwickelte *Brånemark* ein neues Konzept zur Einheilung von unbelasteten glatten Implantaten. Des Weiteren war er einer der Ersten, der die Forderung nach sorgfältigstem, sterilem chirurgischem Vorgehen, sterilen

Implantatoberflächen, genormten Bohrinstrumentarium und atraumatischer Operationstechnik stellte.

Dieses Phänomen bemerkte auch *Schröder* an belasteten Implantaten mit rauer Oberfläche etwa zur gleichen Zeit. Schröder prägte den Terminus der „funktionellen Ankylose“ (*Schröder 1979*). Bei der Implantateinheilung wird die Osseointegration heute noch als zentraler Begriff zur Beschreibung der Gewebereaktion verwendet. Die Definition von Osseointegration wurde im weiteren Verlauf durch hinzugewonnene Erkenntnisse von anderen Autoren unterschiedlich beschrieben. Aus histopathologischer Sicht erklärte *Donath* diese Form der Einheilung als eine eigene Reaktion des Knochens auf einen Fremdkörper. Die Stabilisierung des Implantates ist dabei der nützliche Nebeneffekt (*Donath et al. 1992*). Zarb und Albrektsson beschrieben diesen Begriff mehr biomechanisch als Erhalt des periimplantären Knochens unter funktioneller Implantatbelastung (*Zarb und Albrektsson 1991*). Der ankylotische Verbund zwischen Knochen und Implantat wird heute als die beste Form der Einheilung enossaler Implantate angesehen.

Die Implantologie findet heute weit verbreitet Anwendung und ihre Forschung umfasst unter anderem die klinische Prüfung in randomisierten Studien. Es werden hohe Ansprüche an die modernen enossalen Implantate gestellt (*Koeck und Wagner 2004*). Obwohl sich die Systeme zunehmend angleichen, müssen bestimmte allgemeine Anforderungen erfüllt sein:

- Biokompatibles Implantationsmaterial,
- Oberflächenstrukturierung,
- Osseointegration,
- angemessene Verweildauer unter Funktion,
- geringe Folgeschäden nach Implantatverlust,
- implantatkongruente Knochenbettpräparation,
- Vermeidung thermischer Knochenschäden,
- sterile Anlieferung der Implantate,
- Möglichkeit einer kontaminationsfreien Implantation,
- sinnvolle Aufbauteile
- Präzisionspassungen,

- optimale Pflegemöglichkeiten,
- Nachlieferungen auch nach großen Zeiträumen.

Titan hat sich als Implantationsmaterial allgemein durchgesetzt. Die Oberfläche kann glatt wie die Brånemark-Implantate sein oder eine andere Oberflächenstrukturierung haben.

Geringe Folgeschäden nach einem Implantatverlust ist eine weitere wichtige Folgerung. Sie beinhaltet in erster Linie eine Abhängigkeit von den Implantatdimensionen. Je graziler die Implantate sind, desto geringer sind die Knochendefekte nach einem Implantatverlust. Das Ausmaß der Osteolyse ist darüber hinaus zeitabhängig. Eine Periimplantitis sollte nach Möglichkeit rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Unbehandelt treten große Defekte des Knochens auch bei grazilen Implantaten auf. Hieraus entsteht die Forderung nach einem konsequenten Recall (*Tetsch und Tetsch 1995*). Das Implantat soll den Zahnverlust im Bezug auf Ästhetik und Funktionalität ausgleichen. Eine ähnlich hohe Langlebigkeit gleich dem zu ersetzenden Gewebe wird angestrebt. Die Biokompatibilität der benutzten Materialien im Bezug auf systematische Schädigung sowie auf die Lokaltoxizität wird dabei vorausgesetzt. Weiterhin wird der Erhalt des umliegenden Knochens nach Insertion des Implantates gefordert. Zum Schluss muss eine Implantatentfernung derart möglich sein, dass keine erheblichen Gewebeschäden entstehen. Geliefert werden Implantate heute überwiegend in einer sterilen Doppelverpackung. Der äußere Glas- und Kunststoffbehälter gibt den Implantattyp und den Zeitraum, in dem die Sterilität gewährleistet ist, an. Der Behälter enthält eine Ampulle, die das Implantat mit einer entsprechenden Einbringhilfe enthält. So wird eine kontaminationsfreie Implantation gewährleistet (*Tetsch und Tetsch 1995*). Die Zahl der Aufbauteile, die zur Verfügung stehen, ist in den letzten Jahren gestiegen. Durch gewinkelte Aufbauteile können auch ungünstige Achsenrichtungen und Positionen des Implantates in vielen Fällen ausgeglichen und versorgt werden. Die unterschiedlichen Schleimhautdicken können durch entsprechende Distanzen überbrückt werden. Als weiter Fortschritt ist der rotationsgesicherte Aufbau zu

nennen. Ein Fortschritt ist auch bei den Passungen zu sehen, die präziser geworden sind, so dass die Gefahr von Spaltbildungen und Plaqueretention reduziert wurde. Für eine optimale Pflege sollten die Aufbauteile hochglanzpoliert sein (*Tetsch und Tetsch 1995*). Zur Implantation werden drei Zeitpunkte unterschieden. Die Spätimplantation beinhaltet das Abwarten sowohl der Weichteil- als auch der Knochenheilung vor der Insertion des Implantates. Demgegenüber steht die Methode der Sofortimplantation, bei der das Implantat direkt nach Zahnverlust gesetzt wird. Es ist aber auch eine verzögerte Sofortimplantation möglich, bei der lediglich die Abheilung der Weichteile, nicht aber die komplette Knochenheilung abgewartet wird. Dieses Verfahren verspricht eine bessere präventive Wirkung im Bezug auf den Erhalt des Knochens in Kombination mit einer letztendlich verkürzten Behandlungszeit (*Koeck und Wagner 2004*).

1.4. Biomechanik enossaler Implantate

Man versucht seit Mitte des 19. Jahrhunderts mit Hilfe von mechanischen Begriffen und Modellen Verhalten und Eigenschaften von biologischen Organsystemen zu analysieren. Eine deutlich komplexere Struktur besitzen normalerweise natürliche Gewebe als technische Werkstoffe wie Metalle. Festigkeit und Elastizitätsverhalten als mechanische Eigenschaften sind auch für komplexe biologische Strukturen beschreibbar. Knochen ist z.B. ein Material mit spezifischen Materialeigenschaften, das aber auch ein lebendes Organ ist, welches auf Belastung mit seiner Adaptionsfähigkeit reagieren kann.

Im Gegensatz zu einem natürlichen Zahn liegt bei einem Implantat eine vollkommen andere biomechanische Situation vor. Der Zahn ist über seine desmodontalen Fasern in der Wurzelhaut elastisch im Knochenfach aufgehängt, während bei einem Implantat ein direkter Knochenkontakt besteht. Der Kraftübertragungsmechanismus bei Implantaten, die osseointegriert sind, wird bestimmt über diese ankylotische Fixation, da zwischen Implantat und Knochen keine Relativbewegungen möglich sind. Die Anlagerung des

Knochens findet bis in den Mikrorauigkeiten statt. Der enge Kontakt ermöglicht so, dass Belastungen in alle Richtungen ohne Relativverschiebungen an der Grenzfläche Implantat/Knochen übertragen werden (*Schwenzer et al. 2000*).

1.5. Materialien

Die verwendeten Werkstoffe zur Herstellung zahnärztlicher Implantate lassen sich zunächst in metallische und nicht-metallische Materialien unterscheiden. Man kann dabei vorweg sagen, dass die nicht-metallischen Materialien in der klinischen Anwendung wesentlich seltener berücksichtigt werden. Von Bedeutung für die enossale Implantologie sind dabei hauptsächlich Aluminiumoxidkeramiken, die eine monokristalline und polykristalline Kristallstruktur aufweisen können. Aluminiumoxidkeramiken zur Herstellung enossaler Implantate setzen sich zu 99,7 % aus Aluminiumoxid und zu einem geringen Anteil aus Magnesiumoxid zusammen. Die Kristallgröße der polykristallinen Körper beträgt 3-5 µm bei einer sehr dichten Anordnung der Kristalle (*Spiekermann 1994*).

Daraus resultiert die mikroskopisch glatte Oberflächenstruktur. Die Aluminiumoxidkeramik reagiert bioinert, so dass der Verbund zwischen dem Knochen und Implantat rein mechanischer Natur ist. Vorteile des Werkstoffes sind die hohe Druckfestigkeit und die guten Einheilungseigenschaften (*Wheeler et al. 1998*). Dem gegenüber stehen eine geringe Biegefestigkeit und die Gefahr des Sprödbruchs. Das Tübinger Sofortimplantat ist ein Vertreter dieser Gruppe.

Das Titan steht bei der Gruppe der metallischen Werkstoffe im Vordergrund. Eine hohe Bruchfestigkeit und ein geringes Gewicht zeichnet das Titan aus. Obwohl das Titan ein eher unedleres Metall ist, das zur Freisetzung von Ionen in einer Elektrolytlösung neigt, weist das Titan eine hohe Korrosionsfestigkeit auf. Die Ausbildung einer passivierenden Oxidschicht an der Oberfläche ist der Grund dafür. Diese Schicht enthält hauptsächlich TiO₂, aber auch andere Oxide wie TiO und TiO₅. Nach einer Minute beträgt die Dicke der Oxidschicht bereits

100 Angström. Der Dickenzuwachs sistiert bei einer Schichtstärke von etwa 2000 Angström (*Spiekermann 1994*). Die Freisetzung von Ionen aus dem Metall stellt eine Grundvoraussetzung für allergische und systemtoxische Reaktionen dar, was jedoch weitgehend durch die Oxidschicht verhindert wird. Gegen reines Titan ist keine Hypersensivität bekannt (*Duchna et al. 1998*). Als inert kann Titan bezeichnet werden mit einer Verbindung zum Knochen, die rein mechanisch verankert ist. Es ist wissenschaftlich erwiesen, dass Titan eine gute Knochenanlagerung aufweist (*Hansson et al. 1983*). Die Oxidschicht beeinflusst dabei die Osseointegration und die Zellanlagerung auf der Oberfläche (*Ellingsen 1998*). Die Reinform des Metalls aber auch Legierungen werden zur Herstellung der zahnärztlichen Implantate verwendet. Dabei wurde in in vivo-Studien eine bessere Knocheneinheilung von Reintitan beobachtet (*Wagner und Valentin 1987 ; Han et al. 1998*). Die anderen Vertreter der metallischen Werkstoffe spielen heutzutage eine eher untergeordnete Rolle. Tantal wird teilweise als Alternative zum Titan zur Implantatherstellung verwendet.

1.6. Implantatdesign

Als Primärstabilität wird die rein mechanische Stabilität des Implantates direkt nach Insertion bezeichnet. Als grundlegendes Kriterium dient diese initiale Stabilität zur Erzielung einer Osseointegration (*Albrektsson et al. 1981 ; Albrektsson et al. 1998*). Knochenverhältnisse und Aufbereitungstechniken beeinflussen die Primärstabilität genauso wie das Implantatdesign (*Friberg et al. 1995 ; Büchter et al. 2003 ; Iversen et al. 1988*). Während der Einheilung lagern sich Zellen und Proteine, die unter anderem der Knochenbildung dienen, an. Die Osteoblasten bilden an der Oberfläche Enzyme wie Fibronectin und Osteonektion, die die Mineralisation steuern (*Jayaraman et al. 2004*). Es ist teilweise eine akute Inflammation in der frühen Phase der Einheilung erkennbar (*Thomson et al. 1999 ; Boyan et al. 1999*). Die Osteoblastenadhäsion, ihre Proliferation sowie die Produktion ihrer extrazellulären Matrixproteine sind dabei

entscheidend von der Gestaltung der Implantatoberfläche abhängig (*Jayaraman et al. 2004*). Nach der Insertion des Implantates soll das entstehende Fibringerüst als Leitstruktur für den neuen Knochen dienen; ähnlich dem Kollagengerüst beim natürlichen Knochenumbau (*Davies 1998*). Von großer Bedeutung ist hierbei die Gestaltung der Oberfläche, da durch rauere Oberflächen eine Stabilisierung des Gerüsts erfolgt und die Knochenanlagerung gefördert werden soll. In der späteren Einheilphase nimmt die Stabilität durch Knochenneubildung und Knochenanlagerung wieder zu. Die Verankerung des Implantates, die auf der Knochenbildung und –remodeling beruht, wird als Sekundärstabilität definiert (*Büchter et al. 2003*).

Die Implantatformen kann man grundsätzlich in blattförmige, schraubenförmige, zylindrische und konische Implantate eingeteilt werden (*Koeck und Wagner 2004*). Die blattförmigen Implantatformen haben ihr Hauptanwendungsgebiet in der Behandlung von Patienten mit einem reduzierten Knochenangebot im Bereich der Implantationsstellen. Es wird hierbei eine Druckreduktion durch Extension unter Ausnutzung des vorhandenen Knochenangebots angestrebt. Individuell wird das Implantat auf den Kieferknochen adaptiert. Da die Augmentationsmethoden immer mehr an Bedeutung gewinnen, verliert sich diese Art der Implantation. Das Merkmal der Rotationssymmetrie teilen alle drei anderen Formen. Dies ist vorteilhaft für die Aufbereitung des Implantatlagers. Die möglichst stabile Implantatverankerung ist das Ziel der chirurgischen Aufbereitung (*Spiessl 1980*). Eine relativ hohe Kongruenz kann durch die Verwendung von genormten Bohrern zum Implantat erzielt werden, was zu einer positiven Primärstabilität führt. Dazu wird zumeist eine sequenzielle Ostektomie mit Bohrern mit stufenweise ansteigendem Durchmesser durchgeführt. Unter Kühlung mit einer sterilen Kochsalzlösung sollte die Knochenkavität aufbereitet werden. Mit der Innenkühlung sind laut *Kirchner und Meyer (1975)* die besten Ergebnisse zu erzielen. Die Spül- und Kühlflüssigkeit wird durch den Kopf eines Winkel- oder Handstückes in einen perforierten Fräser geführt und am Arbeitsteil des Maschineninstrumentes tritt es wieder aus. Dadurch lassen sich thermische Knochenschäden am sichersten vermeiden. Eine Kieferkammglättung wird zuerst nach Eröffnung und

Darstellung des Knochens durchgeführt. Hierzu werden kugel- oder birnenförmige Fräsen, die Luer-Knochenzange oder kleine oszillierende Sägen verwendet. Das Ziel ist die Entfernung von Granulationsgewebe am oberen Teil der Knochengräte sowie ein eventuelles Nivellieren oder Verbreitern des Alveolarkamms. Bei der Planung muss deshalb ein entstehender Höhenverlust mitberücksichtigt werden. Es folgt dann die Markierungsbohrung. Mittels eines kleinen Rosenbohrers wird die bestimmte Implantatposition in der kombiniert prothetisch-chirurgischen Planung festgelegt. Bohrschablonen helfen bei der Übertragung der exakten und gewünschten Position. Vorteilhaft ist weiter eine Ankörnung der Kortikalis, welches das Abrutschen der meist spiralförmigen Pilotbohrer minimiert. Die Pilotbohrung wird mit Bohrern mit geringem Durchmesser (ca. 1,5-2 mm) durchgeführt. Die Implantatachse als auch die Länge werden auf diese Weise festgelegt. Auf den Bohrern sind Rillen oder Farbmarkierungen zur Längenorientierung angebracht (*Schroeder et al. 1994*). Mit Hilfe eines Parallelisierungsstiftes, der in das Bohrloch eingeführt wird, ist die Achse oftmals kontrollierbar. Des Weiteren hilft der Parallelisierungsstift dem parallelen Bohren eines weiteren Implantates zum ersten. Die Normaufbereitung folgt nun in zwei bis drei Schritten mit Normfräsen zunehmenden Durchmessers fast bis zum Erreichen des Implantatdurchmessers. Der letzte Bohrer sollte zum Erreichen einer guten Primärstabilität einen etwas geringeren Durchmesser haben. Zur maschinellen Aufbereitung ist auch eine Handaufbereitung möglich, die schonender und exakter sein soll (*Addiere et al. 1993*). Allerdings besteht die Gefahr der Spongiosafrakturierung durch die Inkongruenz und das Verwackeln der Handbewegungen (*Koeck und Wagner 2004*). Diese beschriebene Normaufbereitung findet vor allem in D1- und D2-Knochen, teilweise auch im spongiöseren Knochen Anwendung.

Diese Einteilung der Knochendichte bezogen auf das Kompakta-/Spongiosa-Verhältnis nach ZARB und LEKHOLM unterscheidet dem Bohrgefühl nach vier Gruppen: D1 (Eichenholz), D2 (Pinienholz), D3 (Balsaholz) und D4 (Styropor). (*Lekholm ; Zarb 1985*). Beim D4 –Knochen müssen unter Umständen andere Methoden angewendet werden, damit die Implantatstabilität gesteigert werden

kann. Die unterdimensionierte Implantataufbereitung ist eine Möglichkeit, die eine unvollständige Aufbereitung in der vertikalen oder der horizontalen beinhaltet. *Summers* schlug als eine andere Möglichkeit eine Osteomtechnik vor, bei der der spongiöse Knochenanteil erhalten bleibt und mittels verschiedener Osteome nach lateral oder sagittal kondensiert wird (*Summers 1994 ; Summers 1995*). Dadurch soll bei niedriger Knochenqualität eine höhere Primärstabilität erreicht werden.

Unter Umständen erfolgt nach der definitiven Tiefenmessung die Formaufbereitung für die Makrostrukturierung der Implantate. Das Gewinde steht dabei bei den rotationssymmetrischen Implantaten im Vordergrund. Vor dem Einbringen erfolgt teilweise das Vorschneiden des Gewindes. Es gibt jedoch auch selbstschneidende Implantate und solche, bei denen das Verwenden eines Gewindeschneiders optional ist. Die Untersuchung von zylindrischen Implantaten im Schweineunterkiefer ergab für das Setzen mit Vorschneiden des Gewindes eine geringere Primärstabilität (*Büchter et al. 2003*). Mittels spezieller Einbringhilfen wird das Implantat eingebracht. Insgesamt haben sich aufgrund des klinischen Erfolges und der guten Langzeitergebnisse die rotationssymmetrischen Formen durchgesetzt (*Al-Nawas et al. 2000 ; Carter et al. 1997*).

Es gibt deutliche Unterschiede ebenfalls bezüglich der Länge und des Durchmessers von Implantaten. Von Ausnahmen abgesehen variiert die Länge von den 6-8 mm als untere Grenze geltenden Maßen bis zu 16-18 mm. Der Indikationsbereich von Implantaten mit der angegebenen Mindestlänge ist jedoch aufgrund kritischer Langzeitergebnisse eingeschränkt (*Winkler et al. 2000*). Am häufigsten werden Implantate mit einer Länge von 10 und 15 mm verwendet (*Koeck und Wagner 2004*). Die Länge der Implantate ist dabei natürlich abhängig von der Anatomie des Knochens oder dem Verlauf der Nerven.

3,5 bis 4,5 mm bewährten sich als die Stärke des Standarddurchmessers von dentalen enossalen Implantaten (*Koeck und Wagner 2004*). Dünnere Implantate hatten eine niedrige Erfolgsrate (*Winkler et al. 2000 ; Higuchi et al. 1995*). Bei Implantaten mit Durchmesser über 5 mm muss auf einen

ausreichenden interimplantären Abstand geachtet werden, um einen physiologischen Weichteilabschluss zu erzielen (*Tarnow et al. 2000*). Berücksichtigt werden sollte auch bei der Wahl des Implantates der Durchmesser des zu ersetzenden Zahnes.

Zur Verbesserung der Einheilung wurden im Laufe der Zeit verschiedene Variationen zur makroskopischen Oberflächengestaltung entworfen. Diese unterscheiden sich von Lakunen, Poren, Rillen und Perforationen bis zu verschiedenen Gewindeformen.

Untersuchungen haben gezeigt, dass Gewinde an zylindrischen Implantaten sowohl zur Erhöhung der Primärstabilität als auch zur Vergrößerung der relativen Oberfläche führte (*Buchs et al. 2001*). Teilweise wird durch das Gewinde eine gleichmäßigere Kraftverteilung erreicht. So weisen Implantate mit Gewinde zum Beispiel eine homogenere Belastungsverteilung von kranial nach kaudal als Stufenimplantate auf (*Joos et al. 2000*).

Bei manchen Implantaten erstreckt sich das Gewinde über den ganzen enossalen Bereich, während es sich bei anderen auf den spongiösen Teil beschränkt, oder die Gewindetiefe nimmt nach apikal hinzu. Dies soll zur gleichmäßigeren Belastungsverteilung den kortikalen Anteil entlasten und die Kräfte, die einwirken, auf den spongiösen Teil weiterleiten (*Patra et al. 1998*).

Die Gewindeformen sind oft den Vorbild der aus der Osteosynthese bekannten Zug- und Druckschrauben nachempfunden. Die Kanten des Gewindes sind häufig zur Druckminderung an diesen Stellen abgerundet (*Koeck und Wagner 2004*).

Während es Oberflächen von sehr geringer Rauigkeit gibt, die man fast als glatt bezeichnen kann und durch normale Maschinen hergestellt werden, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, die dem Mikrorelief von Titanimplantaten eine höhere Rauigkeit verleihen. Neben der Oberflächenvergrößerung (*Faltl et al. 1997*) kommt es zu einer deutlicheren Verbesserung der mechanischen Eigenschaft des Kontaktes zwischen Knochen und Implantat (*Klokkefold et al. 1997 ; Pepe et al. 1997 ; Wenneberg et al. 1997 ; Wenneberg et al. 1998*). Die Verbesserung der Adhäsion und Proliferation von Osteoblasten und ähnlichen Zellen sowie deren Produktion von Matrixprodukten konnte durch die

Modifikation der Mikrorauigkeit nachgewiesen werden (Kieswetter et al. 1996 ; Grössner-Schreiber 1996 ; Ong et al. 1997). Unterschiede weisen die gängigen Oberflächenvariationen bedingt durch die Herstellung auf.

Ablative oder additive Verfahren können zu einer Aufrauung der Oberflächen führen. Zu den additiven Verfahren gehört die Titanplasmabeschichtung (TPS). Hier wird mit hoher Geschwindigkeit mittels eines Lichtbogens erhitztes Plasma eines Edelgases aus einer Düse auf die zu beschichtende Oberfläche gepresst. Titanhybridpartikel werden diesem heißen Strahl über eine Argongaszufuhr zugesetzt. Kleine Metalltropfen entstehen unter der Zersetzung der Hybridpartikel. Diese Metalltropfen treffen mit hoher Geschwindigkeit auf und verschweißen sich mit der Grundoberfläche. So entsteht eine dünne Schicht mit einer ungefähren Rautiefe von 15 μm (*Spiekermann 1994*). Durch eher runde Formen zeichnet sich das poröse Relief aus. Es steht jedoch zur Diskussion, ob es zu einer eventuellen Freisetzung von Titanpartikeln durch Ablösung von der Oberfläche kommt (*Henry und Schibli 1987*).

Technisch weniger aufwendig sind die abtragenden Verfahren zur Erzeugung eines Mikroreliefs. Rauigkeiten können hier durch Bestrahlen der Oberfläche mit abrasiven Pulvern geschaffen werden. Hierzu dient häufig eine Sandbestrahlung. Weiterhin ist eine Rauigkeit durch ein Ätzmuster zu erreichen. Dazu wird die Titanoberfläche für eine bestimmte Zeit einer Säure ausgesetzt. Das Bestrahlen sowie das Ätzen sorgen für eher spitze, zackige Strukturen. Man wendet diese beiden Verfahren in Kombination an. Zunächst findet die Bestrahlung und dann die Säurebehandlung statt (SLA-Oberfläche), wodurch gleichzeitig eine Reinigung der Oberfläche nach der Pulverbestrahlung erfolgt. In verschiedenen Studien haben sich Implantate mit dieser SLA-Oberfläche bewährt. Es wurden so zum Beispiel bessere Knochen-Implantat-Kontakte als bei TPS-Implantaten nachgewiesen (*Buser et al. 1991 ; Cochran et al. 1996*). Rauigkeit aus den ablativen Verfahren ist im Allgemeinen geringer als bei der TPS-Beschichtung.

Im Bereich einer mittleren Rauigkeit (Ra) zwischen 3 und 4 liegen zumeist diese, während mit dem beschriebenen additiven Verfahren behandelte Oberflächen teilweise Werte von über 6 aufweisen (*Koeck und Wagner 2004*).

Bei manchen Implantaten wird außerdem eine Oxidschicht zusätzlich durch anodische Oxidation aufgebracht.

Es ist weiterhin eine Laserstrukturierung von Titanoberflächen mit Hilfe eines Eximerslasers möglich. So entstehen durch Angulation des Lasers zum Implantat gerichtete Mikroretensionen.

Mikrorillenoberflächen weisen gute Ergebnisse in Studien in Bezug auf die Zelladhäsion auf. Im mikroskopischen Bereich werden kleine Querrillen maschinell auf enossalen Implantatanteilen erzeugt. Die Titanoberfläche ist im Nanobereich glatt. Die Zellen sollen sich in diese Rillen dann einlagern. Ihre Größe richtet sich daher an der Zellgröße und beträgt etwa 20-30 µm. So verdeutlichen Forschungsergebnisse eine bessere Zelladhäsion an den Mikrorillenstrukturen als an den glatten Oberflächen (*Qu et al. 1996 ; Anselme et al.2002*).

Eine bessere Adhäsion und Proliferation von „osteoblast-like cells“ als an SLA-Oberflächen zeigen sogar neueste Untersuchungen (*Jayraman et al. 2004*). Die Mikrorillenoberfläche scheint so den anderen rauen Oberflächen in dieser Hinsicht überlegen zu sein.

Die Beschichtung mit Hydroxylapatit stellt eine ganz andere Art der Oberflächenveränderung dar. Von der Rauigkeit gleicht diese den TPS-Oberflächen (*Koeck und Wagner 2004*).

Im Bezug auf die Einheilung ist die Idee, die aus anderem Bereich bekannten, guten biologischen Eigenschaften zu nutzen. Nachteilig ist jedoch das Ablösen der Beschichtung wie auch die geringere Stabilität (*Koeck und Wagner 2004*).

Spezielles Implantatsystem:

Bränemark-Implantat

Form: Zylinderförmige Schraube (selbstschneidend bei Knochenqualitätsstufe II, III oder IV; vorgeschchnittenes Gewinde bei Knochenqualitätsstufe I)

Material: Reintitan

Enossale Rotationssicherung: Ausnehmungen im Bereich des Implantatkopfes als Makroretention. Mikroretention durch die maschinell bearbeitete Oberfläche.

Anschlussgeometrie: Implantatkopf mit externem Hexagon

Beschichtung: keine

Einheilmodus: subgingival, teilweise transgingival

Bohrerset: Spiralbohrer mit Außenkühlung und einmaliger Verwendung

Besonderheit: elektronische Drehmomentmessung und Dokumentation während der Implantatinsertion.

1.7. Implantateinheilung

Man unterscheidet bezüglich des Einheilmodus zweiphasige von einphasigen Systemen. Das Implantat befindet sich beim zweiphasigen Einheilmodus submukosal; es heilt ein und muss in einer zweiten Operation freigelegt werden. Bei einphasigen Systemen heilt das Implantat direkt transmukosal ein. Es ragt also zum Teil aus der Schleimhaut heraus. Eine Freilegungsoperation entfällt so auf diesem Weg. Bisher wurden auch auf diese Weise eingebrachte Implantate während der Einheilphase nicht belastet. Die geltenden Einheilzeiten für nichtbelastete Implantate werden in der Literatur mit ca. 3 Monaten für den Unterkiefer und 5-6 Monaten für den Oberkiefer angegeben (*Brånemark et al. 1977 ; Adell et al. 1981 ; Zarb , Hansson 1985 ; Albrektsson et al. 1986*). Nach dem Einbringen des Implantates, der Blutstillung und der Bildung des Koagulums durch Granulationsgewebe kommt es zu einer Fremdkörperreaktion rund um das Implantat (*Thomson et al. 1999 ; Boyan et al. 1999*). Nach 14 Tagen bildet sich Geflechtknochen als knöcherner Kallus von inaktiven endostalen und periostalen Oberflächen. Gleichzeitig entstehen ausgedehnte Resorptionserscheinungen. Osteoblasten lagern sich zunehmend an der Geflechtknochenstruktur an, so dass sich lamelläre Knochenstrukturen entwickeln. Dieser Prozess führt zu einer Stabilisierung des Implantates; zudem kommt es zu Sklerosierungsvorgänge in der Umgebung (*Büchter et al. 2003*). Die Knochenneubildung entsteht durch Umbau. Es kommt letztlich zu einer Reifungs- und Anpassungsphase des Knochens in Implantatnähe, die circa nach einem Jahr nach der Implantatinsertion beendet ist. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten, der auftretenden Belastungsvorgänge und der

Implantatfunktion kann es zu einer Verstärkung der Knochenstruktur kommen. Bei Überbelastung kann es jedoch auch zu Resorption des periimplantären Knochens kommen.

Es sind drei Reaktionsmöglichkeiten zwischen dem Knochenlager und dem dentalen Implantat möglich: die fibroossäre Einheilung, die Osseointegration und die Biointegration. Bei der fibroossären Einheilung kommt es zu einer bindegewebigen Kontaktzone zwischen dem Knochenlager und dem Implantat. Diese Kontaktzone hat keinerlei Ähnlichkeiten mit dem Desmodont eines Zahnes. Diese Form der Einheilung ist als Misserfolg anzusehen und indiziert die Entfernung des Implantates, da die Infektanfälligkeit erhöht und die Prognose des so eingehielten Implantates schlecht ist. Die Osseointegration wurde von Brånemark definiert. (siehe 1.4. Entwicklung der Implantate). Die Osseointegration des Implantates ist heute eine unabdingbare Forderung an ein funktionsfähiges Implantat. Die Biointegration ist eine Sonderform der Osseointegration und bezieht sich auf das Einheilverhalten von z.B. Hydroxylapatit als so genanntes bioaktives Material. Diese Materialien werden vorzugsweise zur Beschichtung des Implantates benutzt und besitzen einen schnelleren und zunächst dichteren Aufbau der Knochen-Implantat-Kontaktzone.

Die Reaktion des Weichgewebes auf ein Implantat scheint nach denselben Mechanismen wie beim natürlichen Zahnes abzulaufen. Die epitheliale Anhaftung der Bindegewebsfasern erfolgt beim natürlichen Zahn senkrecht in den Zahnzement. Beim Implantat liegen diese Bindegewebsfasern jedoch parallel zur Oberfläche des Implantates. Implantate besitzen keine Zementoberfläche, an denen das subepitheliale Bindegewebe inserieren kann. So kommt es bei Implantaten zu einem Klebeeffekt mithilfe von Desmosomen. Diese Abdichtung ist offensichtlich als geringer zu bewerten, so dass dies der Grund ist, weshalb diese periimplantäre Weichgewebsmanschette weniger widerstandsfähig gegenüber äußeren, mechanischen oder bakteriellen Einflüssen als der Gingivalsaum des natürlichen Zahnes ist (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*).

1.8. Osteoradionekrose als Bestrahlungsfolge

Eine Bestrahlung ist meistens bei der Behandlung bösartiger Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich erforderlich. Die Strahlentherapie wird häufig als alleinige Maßnahme oder in Kombination mit einer Operation oder Chemotherapie durchgeführt. Im Strahlenfeld der Therapie befinden sich oft Anteile des Ober- und Unterkiefer.

Eine lokale intraossäre Entzündungsreaktion wird durch eine Bestrahlung des Knochens hervorgerufen. Diese Reaktion ist initial durch Mehrdurchblutung, dann aber infolge einer Ödembildung durch Stase des Blutstroms mit Thrombosierungen gekennzeichnet. Es kommt so in den kleinen Blutgefäßen zu einer Verdickung der Gefäßwände. So führen diese Vorgänge insgesamt zu einer verminderten Durchblutung des Knochens. Im zellulären Bereich wird die Aktivität der spezifischen Knochenzellen, der pluripotenten Bindegewebszellen und der Zellen der Körperabwehr beeinflusst. Es entwickelt sich ein vermehrter Anbau mineralisierter Knochensubstanz bei vermindertem Knochenabbau, so dass sklerosierte Knochenabschnitte mit herabgesetzter Vitalität infolgedessen entstehen.

Es kommt zu einer reduzierten Reaktionsfähigkeit des Knochens auf äußere Reize aufgrund der Veränderung im Gefäßsystems, der Beeinträchtigung der ortsständigen Knochenzellen und der eingetretenen Sklerosierung, dazu gehört auch die Abwehr eingedrungener Krankheitserreger. Die applizierte Gesamtdosis ist dabei wesentlich verantwortlich für die morphologischen und funktionellen Veränderungen des Knochens. Außerdem ist auch der Zustand der Blutgefäße zu Beginn der Strahlung wichtig.

Bei ausgeprägten Sklerosierungsvorgängen entstehen umschriebene Nekrosen innerhalb des Knochens in Verbindung mit schlechter lokaler Durchblutung. In diesen nekrotischen Kompartimenten des Knochens kann sich eine Infektion ungehindert ausbreiten, da die zelluläre und humorale Körperabwehr die nekrotischen Regionen nicht erreicht. Folgende Formen von Strahlenschäden des Knochens sind zu unterscheiden:

Ein strahlengeschädigter Knochen, eine Osteoradionekrose und eine infizierte Osteoradionekrose (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*). Die Therapie einer infizierten Osteoradionekrose ist sehr schwierig, so dass der Prophylaxe primär eine besondere Bedeutung zukommt. Je nach Strahlendosis und individueller Ausgangslage ist die Strahlenschädigung des im Strahlenfeld liegenden Knochens, ggf. auch die Ausbildung einer Osteoradionekrose nicht zu vermeiden. Als Prophylaxe sollte jedoch die Verhinderung der Infektion des Knochens durch Eintrittspforten in der Mundhöhle dienen. Dazu gehören kariös zerstörte Zähne, Wurzelreste, Zähne mit tiefen Knochentaschen, Prothesendruckstellen sowie Eingriffe mit einer Freilegung des Knochens. Für die Behandlung des infizierten, strahlengeschädigten Knochens kommen eine antibiotische Therapie, eine hyperbare Sauerstofftherapie, Dekortikationen sowie Resektionen und Rekonstruktionen infrage. Allerdings hat die Therapie der infizierten Osteoradionekrose nochmals schlechtere Erfolgsaussichten als die ohnehin schon schwierige Behandlung chronischer bakterieller Knochenentzündungen. Nicht selten haben bestrahlte Patienten jedoch zusätzlich operative Tumorbehandlungen im Gesichts-Hals-Bereich erhalten, so dass zusätzlich zum Strahlenschaden eine Vernarbung der Halsregion vorliegt. Dies führt so zu erheblichen Problemen bei der Rekonstruktion und Transplantation (*Schwenzer und Ehrenfeld 2000*). Diese ganze Problematik erschwert die Durchführung einer Implantatversorgung zur Wiederherstellung der Kaufunktion bei Patienten, die durch eine Bestrahlung oder sogar eine Tumoroperation behandelt wurden.

Es gibt in der Literatur keine genauen und einheitlichen Angaben über den Zeitpunkt einer Implantation nach einer Bestrahlung. Es existieren auch kaum histologische Studien, die die Knochenqualität, die Vitalität und die Vaskularität in Abhängigkeit von der Zeit oder der Strahlendosis zeigen. So lassen sich keine genauen Angaben machen, die das Risiko eines Implantatverlustes nach Bestrahlung oder zu frühem Implantationszeitpunkt verringern. Auch ist nicht klar zu beantworten, ab wann eine Osteoradionekrose durch eine zu hohe Bestrahlungsdosis verursacht wird, so dass diese Osteoradionekrose durch Implantatinsertion zu einer infizierten Osteoradionekrose führen kann. Es stellt

sich so auch die Frage, bei welcher Bestrahlungsdosis der Knochen noch regenerations- und implantationsfähig ist.

Deshalb soll mit dieser Studie untersucht werden, wie sich der Knochen in Bezug auf Knochenmasse, Vitalitäts- und Vaskularisationsgrad in Abhängigkeit von unterschiedlicher Bestrahlungsdosis verhält, um so eventuell eine Aussage zu treffen, die das Risiko eines Implantatverlustes verringert.

2 Material und Methode

2.1. Knochenproben/Patienten

Im Rahmen dieser Studie standen 32 Knochenproben von Patienten zu Verfügung. Die Gewinnung der Knochenproben erfolgte während der Insertion der Implantate durch sequenzielle Ostektomie. Die Aufbereitung des Knochenlagers zur Aufnahme eines Implantates kann ablativ mit einem Bohrer oder einem Hülsbohrer geschehen. Als Folge der Ostektomie und der Aufbereitung des Knochenlagers fällt als Abfall-/Nebenprodukt Knochen an. Für die vorliegende Studie konnte mit Hilfe eines Hülsbohrers das Abfallprodukt während der Implantatinsertion als Knochenprobe gewonnen und verwendet werden. Diese Knochenproben wurden anschließend in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte anhand der Bestrahlungsdosis von 0 Gy, 30-45 Gy und 60 Gy.

2.2. Paraffineinbettung der Knochenproben

Zunächst musste die vollständige Dehydratation der Proben erfolgen. Bei der Knochenprobenfixierung wurde ein Gewebeentwässerungs- und Einbettautomat VIP E 300 der Fa. Vogel verwendet. Zunächst wurden die Gewebekassetten in den Probenkorb einsortiert. Anschließend wurden die Retorten geöffnet und der Probenkorb hineingestellt. Nach Schließen der Retorten wurde das Knochengewebe mittels Druck- und Vakuumwechsel mit folgenden Lösungen zur gewebeschonenden Entwässerung bearbeitet:

Medium

1. Formalin
2. 70 % Alkohol

3. 96 % Alkohol
4. absolutem Alkohol
5. Xylol
6. Paraffin

Von besonderer Bedeutung zur Verhinderung einer Niederschlagsbildung ist die Lagerung in Xylol. Nach der Programmbeendigung wurde das Gewebe vom Paraffin entfernt und aus dem Probenkorb herausgenommen. Anschließend wurde die Knochenproben ins Einbettsystem gesetzt und die Retorte geschlossen.

Zur Anfertigung eines Paraffinblöckchens wurde das Tissue Tek Gewebeeinbettsystem der Fa. Vogel verwendet. Dabei wurde die Gewebekassette auf eine beheizte Arbeitsplatte gestellt und ein passendes Einbettschälchen geöffnet und ausgewählt. Dieses Einbettschälchen wurde zur Hälfte unter dem Paraffinspender mittels Fingerdruckschalter gefüllt. Die Gewebeproben wurden dann mittels beheizter Pinzette auf den Boden des Einbettschälchens positioniert. Anschließend wurde die dazugehörige Gewebekassette darauf gegeben und mit Paraffin gefüllt. Die Gewebekassette wurde auf einer großen Kühlplatte abgekühlt und als fertiges Paraffinblöckchen im Gefrierschrank gelagert.

2.3. Anfertigung eines Paraffinschnittes

Zur Anfertigung eines Paraffinschnittes wurde ein Schlittenmikrotom der Fa. Leica SM 2000 R verwendet. Dabei befand sich der Messerschlitten mit eingespanntem Messer hinter dem Objekt. Der gekühlte Paraffinblock wurde dann in die Universal-Kassettenklammer eingespannt. Nun wurde der Block mittels Grobtriebgrad bis zum völligen Anschnitt des Knochengewebes angeschnitten. Anschließend wurde ein Schnittband mittels automatischer Schnittendickenzustellung von 5 µm gewonnen. Der Schnitt wurde zwecks Faltenkorrektur in einem vorgeheizten Wasserbad bei 45-50 Grad Celsius

gestreckt. Bis zur Färbung werden die Schnitte in einem vorgeheizten Brutschrank 60-80 Grad Celsius angehaftet.

2.4. Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Knochenproben

Zur besseren Untersuchung und Beurteilung der Gewebe und Zellstrukturen bei der lichtmikroskopischen Auswertung wurden die einzelnen Schnittpräparate mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung handelt es sich um eine histologische Übersichtsfärbung, bei der die Kerne blau und das Bindegewebe rosa dargestellt werden. Die in Paraffin eingebetteten Knochenproben wurden in einer Stärke von 5 µm mit dem Mikrotom geschnitten und auf einen Objektträger mit verdünntem Eiweißglycerin aufgezogen. Anschließend bei 37 Grad Celsius getrocknet. Als Materialien wurden für die Färbung Farbküvetten und folgende Reagenzien verwendet: Haematoxylin nach Mayer, Eosin, eine Alkoholreihe, Carbolxytol, Xylol und Depex.

<u>Medium</u>	<u>Zeit</u>
1. Xylol	2x10 min
2. 100% Alkohol	2x5 min
3. 96% Alkohol	2x5 min
4. 70% Alkohol	1x5 min
5. Aqua dest.	1x10 min
6. Hämatoxylin nach Mayer	1x10 min
7. Eosin (bei frischer Lsg.)	2-5 min
8. Aqua dest.	kurz
9. 50% Alkohol	kurz
10. 70% Alkohol	kurz
11. 96% Alkohol	kurz
12. 96% Alkohol	1x5 min
13. 100% Alkohol	2x10 min

- | | | |
|-----|--------------------|----------|
| 14. | Carboxyl | 1x10 min |
| 15. | Xylol | 2x10 min |
| 16. | eindecken in Depex | |

Das Xylol zu Beginn sorgte für die Entparaffinierung. Die mehrstufige Alkoholreihe war für die gewebeschonende Entwässerung zuständig. Um die Kerne anzufärben wurde Hämatoxylin nach Mayer angewendet. Für die Plasmafärbung benutzte man das Eosin. Zur Differenzierung wurde eine zweite Alkoholreihe bis zur vollständigen Schlierenfreiheit jeweils kurz angewendet. Die stärkste Differenzierung fand bei 70% Alkohol statt.

2.5. Eindeckeln der Schnittpräparate

Zur Fixierung der Schnittpräparate auf den Glaträgern wurde Kaiser-Glycerin der Firma Merck, Darmstadt, Deutschland verwendet. Dieser thermoplastische, bei Raumtemperatur harte Stoff wurde zunächst durch Einbringen der Flasche in ein heißes Wasserbad verflüssigt. Dann wurde eine geringe Menge der klaren, mittel-viskösen Flüssigkeit mit einer Pipette mittig auf den Objektträger aufgebracht. Anschließend wurde das gefärbte Schliffpräparat darauf gelegt und leicht angedrückt. Die Präparatoberfläche wurde mit Kaiser-Glycerin bedeckt und der gläserne Trägerdeckel unter leichten Druck aufgebracht. Nach Entfernen der seitlichen Überschüsse erstarrte das Kaiser-Glycerin wieder und die Präparate konnten lichtmikroskopisch betrachtet und untersucht werden.

2.6 Immunhistologie

Um die Gewebe, hier insbesondere die Gefäße, bei der weiteren lichtmikroskopischen Untersuchung noch besser darzustellen zu können, wurde eine Immunhistologie mit dem Lowcross puffer von Willebrand/Faktor VIII der Firma Sigma mit den einzelnen Schnittproben durchgeführt.

Bei der Immunhistologie des Lowcross puffer von Willebrandt/Faktor VIII handelt es sich um eine histologische Übersichtsfärbung, bei der die Kerne der Endothelzellen blau und das Bindegewebe rosa dargestellt werden. Bei dieser Färbung wurden ebenfalls die eingebetteten Knochenproben in einer Stärke von 5 µm verwendet. Als Materialien wurden für die Färbung Farbküvetten und folgende Reagenzien verwendet: von Willebrandt/Faktor VIII, eine Alkoholreihe, Aqua dest., Xylol, Proteinase K der Fa. Dako, PBS Tween, Hämalaun und Depex.

<u>Medium</u>	<u>Zeit</u>
1. Xylol	2x10 min
2. 100% Alkohol	2x5 min
3. 96% Alkohol	2x5 min
4. 70% Alkohol	1x5 min
5. Aqua dest.	1x10 min
6. Proteinase K	0 min (Umrandung mit Dako-Stift)
7. PBS/Tween	5 min (Waschen)
8. 3 % H ₂ O ₂ in Methanol	10 min
9. PBS/Tween	3x5 min
10. Lowcross puffer	20 min (Blocken)
11. Von Willebrandt/Faktor VIII mit Lowcross puffer	über Nacht
12. PBS/Tween	3x5 min
13. Peroxidase anti Rabitt	1 h
14. Dako AEC-Chromogen	20 min
15. Aqua dest.	3x5 min
16. Hämalaun	30 sec
17. fließend wässern	15 min
18. Aqua dest.	
19. Glyceringelatine	

Bei der Immunhistologie wurde ein humanes Hämangiom als positive Kontrolle verwendet. Der Antikörper von Willebrandt/Faktor VIII hatte bei der Färbung eine Verdünnung von 1:2000 und färbte die Kerne der Endothelzellen an. Das Xylol und die Alkoholreihe hatten die gleichen Aufgaben wie bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

2.7. Lichtmikroskopie

Das Lichtmikroskop Axioplan2 der Firma Zeiss, Göttingen, Deutschland diente zur histologischen und histomorphometrischen Auswertung. Die mikroskopischen Bilder wurden mit der auf Höhe des Okulars integrierten Kamera Axioplan MRC erstellt und auf einen angeschlossenen Personal Computer übertragen. Mit der passenden Software Axiovision 3.1.2.1. wurden die Bilder bearbeitet und abgespeichert. Zur histologischen Untersuchung wurde eine 12,5- und 40-fache, zur speziellen Darstellung einzelner Abschnitte eine 200-fache Vergrößerung verwendet. Die histomorphometrische Auswertung wurde unter 40-facher Vergrößerung durchgeführt.

2.8. Histomorphometrie

Zur histomorphometrischen Auswertung mit Hilfe des Axioplan2 der Firma Zeiss, Göttingen, Deutschland wurde eine 40-fache Vergrößerung gewählt. Diese Vergrößerungsaufnahmen wurden auf ein DIN A 4 Papier farbig ausgedruckt. Als Maßeinheit zur Einteilung des Flächeninhaltes diente Millimeterpapier, das auf eine durchsichtige Folie gezogen wurde. Schließlich wurde nur der Anteil des Gewebes und des Knochen als Ganzes mit Hilfe des Millimeterpapiers ausgezählt. Der Flächeninhalt wurde in cm^2 angegeben. Anschließend wurde nur der Osteoidanteil des gesamten Flächeninhaltes gezählt und ebenfalls in cm^2 angegeben. Zum Schluss wurde der Flächeninhalt des Osteoidanteils durch den Flächeninhalt des Gewebes und Osteoid als

Ganzes dividiert. Multipliziert mit Hundert ergab sich damit der prozentuale Anteil des Osteoid zur Gesamtfläche. Anschließend wurde durch die Bildung des Mittelwertes die Osteoidrate für die jeweiligen Gruppen ermittelt.

Des Weiteren wurden die Osteozyten in den immunhistologischen Präparaten im Osteoidanteil ausgezählt. Dafür wurde jeweils eine 16 cm² große Fläche ausgesucht und die Osteozyten gezählt, um eine größere Aussagekraft zwischen den einzelnen Gruppen zu gewinnen. Zum Schluss wurde auch hier durch die Bildung des Mittelwertes die Osteozytenanzahl für die jeweiligen Gruppen errechnet.

Ebenfalls wurden die Gefäße in den immunhistologischen Präparaten der gesamten Fläche gezählt. Auch hier wurde der Mittelwert der Gefäßrate für die einzelnen Gruppen ermittelt.

2.9. Statistik

Mit Hilfe des T-Testes konnten der Mittelwert, die Standardabweichung als auch der Standardfehler für jede Gruppe berechnet werden. Es wurden drei Gruppen untersucht, die aufgrund der Dosis der Bestrahlung eingeteilt wurden. So teilten sich die Gruppen in eine Gruppe ohne Bestrahlung, in eine Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 30-45 Gy und in eine Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy.

Innerhalb der Gruppen wurden zusätzlich Vergleiche zwischen den Werten für den Osteoidanteil, für die Osteozyten- und für die Gefäßanzahl mittels two-way Analyse der Varianz und dem T-Test angestellt. Die Differenz wurde als signifikant erachtet bei Werten für $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1. Knochenproben

Im Rahmen einer Tumortherapie wurden 24 bestrahlte Patienten mit Brånemark-Implantate versorgt. Aufgrund der Tumorlokalisierung befand sich das Knochenlager des Implantates stets in der 100 % Isodose. Die Herddosis betrug bei 16 Patienten 60 Gy. 8 Patienten hatten bei einer neoadjuvanten Chemo-Radiotherapie eine Herddosis von 30-45 Gy erhalten. 8 Patienten erhielten keine Bestrahlung. Frühestens 9 Monate nach Strahlentherapie erfolgte die Eingliederung der Implantate. Dabei sind bei 16 Patienten, die mit 60 Gy bestrahlt wurden, Brånemark-Fixaturen mit maschinierter Oberfläche interforaminär gesetzt worden. Bei den mit 30-45 Gy bestrahlten Patienten sind acht Patienten interforaminär Implantate gesetzt worden. Interforaminär wurden 8 unbestrahlten Patienten mit den Brånemark-Fixaturen versorgt. Im Rahmen der Eingliederungsoperation konnten Knochenzylinderproben aus dem Bereich des Implantatlagers gewonnen werden. HBO-Prophylaxe bzw. HBO-Therapie kamen hierbei nicht zur Anwendung. Zur histologischen und histomorphometrischen Beurteilung und Untersuchung war die Herstellung von mikroskopierbaren Schnittpräparaten notwendig. Diese umfasste die Fixierung und Einbettung durch einen Gewebeatwässerungs- und Einbettautomat VIP E 300 der Fa. Vogel, der Herstellung von Präparaten durch ein Schlittenmikrotom der Fa. Leica SM 200 R sowie deren Einfärbung und Fixierung auf Objekträgern.

3.2. Auswertung der histologischen lichtmikroskopischen Aufnahmen

Zur Beurteilung der Situation wurden zunächst die lichtmikroskopischen Aufnahmen untersucht und analysiert. Diese boten in ihrer Qualität und Vergrößerung einen guten Überblick und dienten somit der ersten Beurteilung.

Bestimmte Regionen wie Gefäße, Fettmark und Osteozyten wurden dann unter dem Mikroskop mit stärkerer Vergrößerung genau beurteilt. Diese Vorgehensweise hat einen Vorteil darin, dass unter der Kameravergrößerung Phänomene größerer Veränderung besser erkannt und diese anschließend zur genauen Charakterisierung gezielt in Ausschnitten unter dem Mikroskop untersucht und beschrieben werden konnten.

3.2.1. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe ohne Bestrahlung

Im Ausmaß der Kameravergrößerung war insgesamt bei den Schnittpräparaten der Unterkieferknochenproben der Gruppe ohne Bestrahlung ein relativ unregelmäßig geformter spongiöser Knochen, der in den Markräumen Fettmark enthielt, erkennbar. Das Fettmark in den Markräumen zeichnete sich durch eine gute Vaskularisation aus (Abbildung 1,2,3). Mikroskopisch bestätigte sich die gute Vaskularisation. Die bereits in der Kameravergrößerung sichtbaren Gefäße zeigten weitgehend eine regelhafte Architektur (Abbildung 4). Im Bereich der Kompakta waren die Osteozyten gut zu erkennen und bei einigen Präparaten sprach die Osteoblastenaktivität ebenso für eine gute Vitalität (Abbildung 5). Des Weiteren waren in den Schnittpräparaten keine Dysplasien, kein infiltrierendes Wachstum und keine Nekrosen zu sehen.

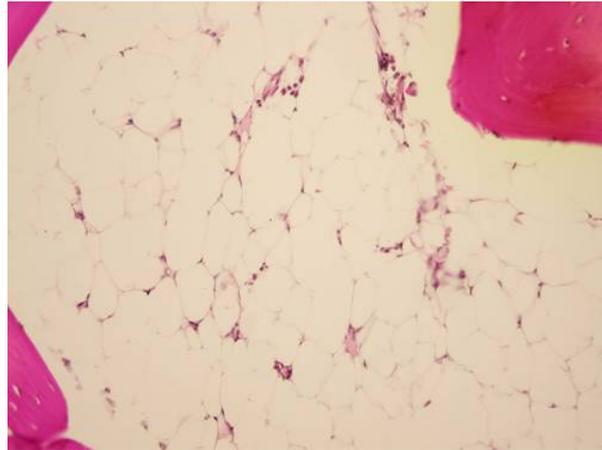


Abbildung 1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (80-fache Vergrößerung)

Auf dieser Abbildung des Schnittpräparates ist eine Übersicht über das Fettmark im Markraum des Knochens zu sehen. Das Fettmark zeichnet sich durch gute Vaskularisation und fehlende Fibrosierung aus. Am Rand des Präparates ist das Osteoid zu erkennen.

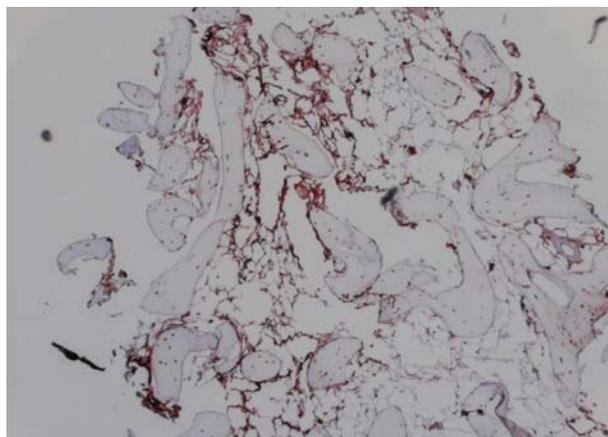


Abbildung 2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (12,5 fache Vergrößerung)

Das Schnittpräparat dieser Abbildung stellt eine Übersichtaufnahme dar. Es lässt sich unregelmäßig geformter spongioser Knochen mit Fettmark in den Markräumen erkennen.

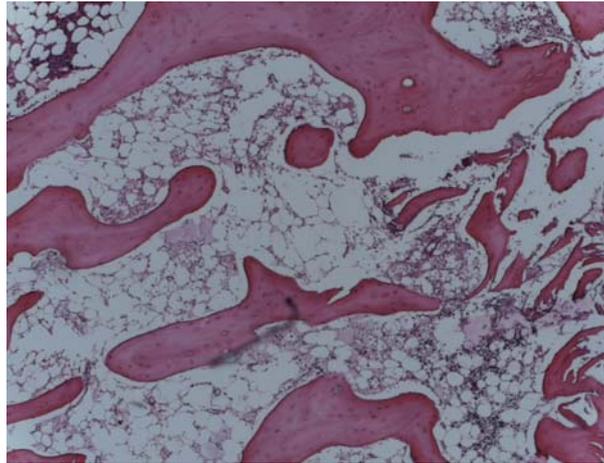


Abbildung 3 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (40-fache Vergrößerung)

Die Vergrößerungsaufnahme gibt eine deutlichere Darstellung des spongiösen Knochens an. Das Osteoid ist unregelmäßig geformt und in den Markräumen befindet sich Fettmark. Eine ausgeprägte Fibrosierung ist nicht zu erkennen.

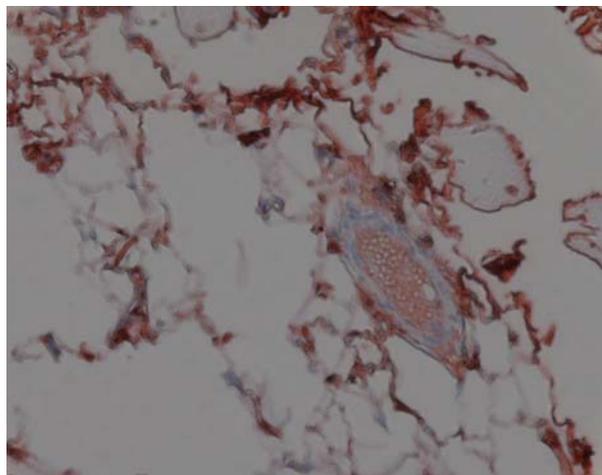


Abbildung 4 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

Diese spezielle Vergrößerungsaufnahme zeigt ein Gefäß, das sich in den Markräumen des Fettmarks befindet. Das Gefäß zeichnet eine regelrechte Architektur auf und lässt auf eine gute Vaskularisation schließen.

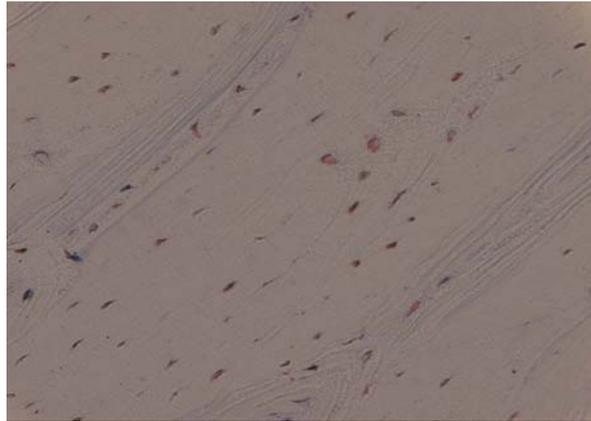


Abbildung 5 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

Die Vergrößerung dieser speziellen Aufnahme der Schnittprobe gibt eine Übersicht über die Osteozyten. Die Osteozyten liegen in Knochenhöhlen und stehen untereinander durch ihre Fortsätze in Verbindung.

3.2.2. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 30-45 Gy

Die fotografischen Bilder der Schnittpräparate der Unterkieferproben der Patienten mit einer Bestrahlungsdosis von 30-45 Gy zeigten ein spongiöses Knochengewebe. In den Markräumen befand sich Fettmark mit einer netzigen Fibrose (Abbildung 6, 7, 8, 9, 11, 12). Bei einem Schnittpräparat war ein Knochengewebe mit einer perivaskulärer Fibrose zu erkennen. Des Weiteren waren lockere entzündliche Infiltrate nachweisbar. Unter dem Mikroskop war eine Fibrose um die Gefäße zu erkennen (Abbildung 6, 10). Die Gefäßinnenwände zeigten eine Intimaproliferation.

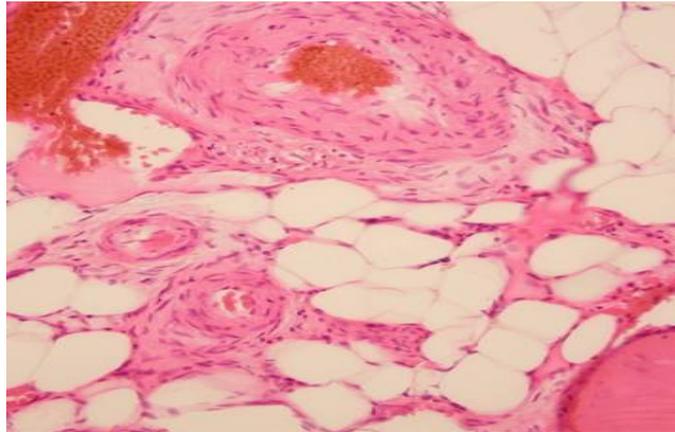


Abbildung 6 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (80-fache Vergrößerung)

In dieser Übersichtsaufnahme ist der Markraum zu erkennen. In dem Markraum ist das Fettmark mit einer netzigen Fibrose zu sehen. Insbesondere ist hier eine Fibrose um die Gefäße nachweisbar.

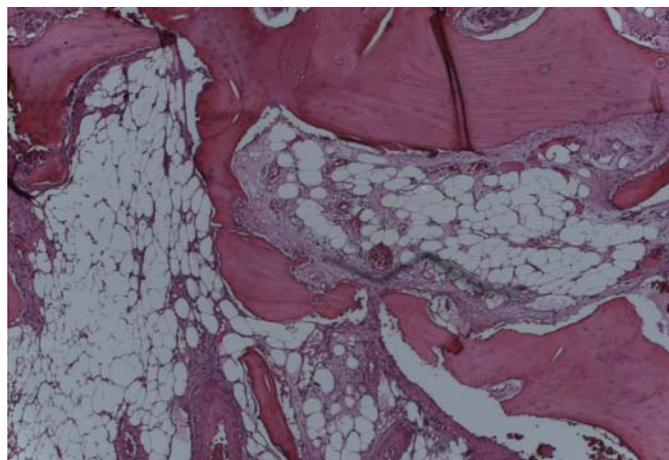


Abbildung 7 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (40-fache Vergrößerung)

In dieser Abbildung zeigt sich deutlich der zwischen dem Osteoid liegende Markraum, der durch das Fettmark mit der beginnenden Fibrose gekennzeichnet ist.

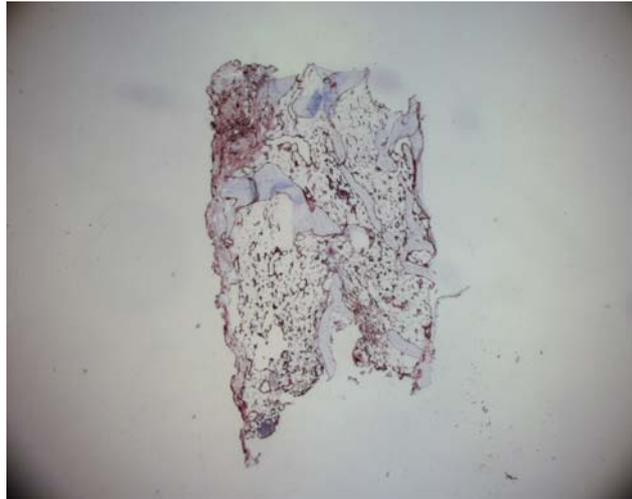


Abbildung 8 Immunhistologie (12,5 fache Vergrößerung)

Diese Übersichtsaufnahme gibt einen Überblick über das spongiöse Knochengewebe. Der Markraum zeigt das Fettmark mit der beginnenden Fibrose.

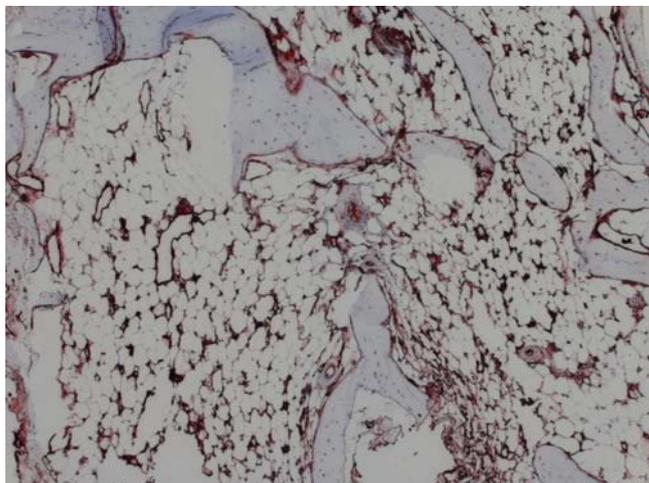


Abbildung 9 Immunhistologie (40-fache Vergrößerung)

Diese Abbildung verdeutlicht die netzartige Fibrose des Fettmarkes.

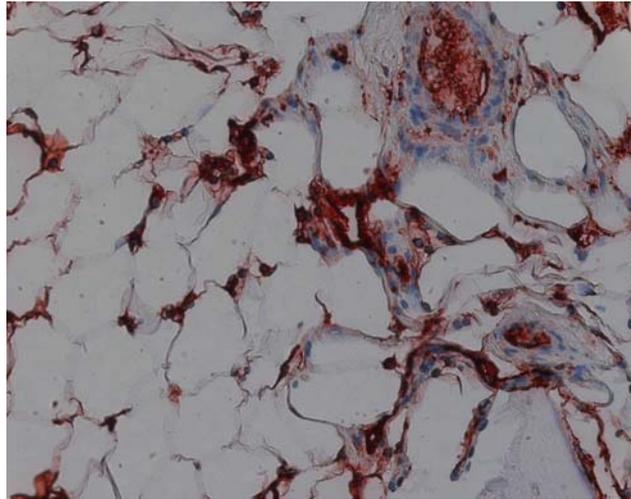


Abbildung 10 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

In dieser Vergrößerungsaufnahme ist deutlich die Fibrose um die Gefäße zu erkennen. Zwischen dem Fettgewebe ist der Beginn der Fibrosierung zu erkennen.

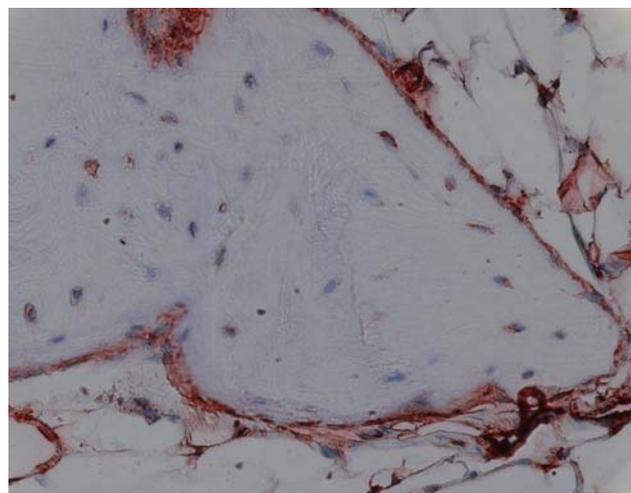


Abbildung 11 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

Die Vergrößerung dieser Aufnahme gibt einen Überblick über das Osteoid mit den eingemauerten Osteozyten und dem Fettmark mit der beginnenden netzigen Fibrose.

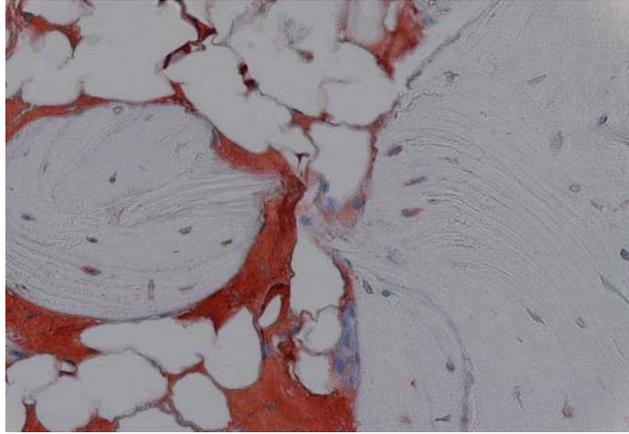


Abbildung 12 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

Diese Aufnahme verdeutlicht nochmals die netzige Fibrosierung des Fettmarkes. Des Weiteren lässt sich auch hier das Osteoid mit den Osteozyten gut erkennen.

3.2.3. Lichtmikroskopische Beurteilung der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy

Die mittels Kamera und Objektiv erstellten Bilder geringerer Vergrößerung ließen in den Schnittproben der Unterkieferknochenproben der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy ein spongioses Knochengewebe mit kompakten Anteilen erkennen (Abbildung 14, 15, 17, 19). Bei zwölf Schnittproben war eine Fibrose in den Markräumen nachzuweisen (Abbildung 13, 15, 17). Bei drei Proben war noch etwas Fettmark in den fibrosen Markarealen zu sehen (Abbildung 14, 19). Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass der Vaskularisationsgrad beeinträchtigt war. Die Proben ließen Gefäße mit Intimaproliferation und einer Fibrosierung der Gefäßwandung erkennen (Abbildung 16, 18).

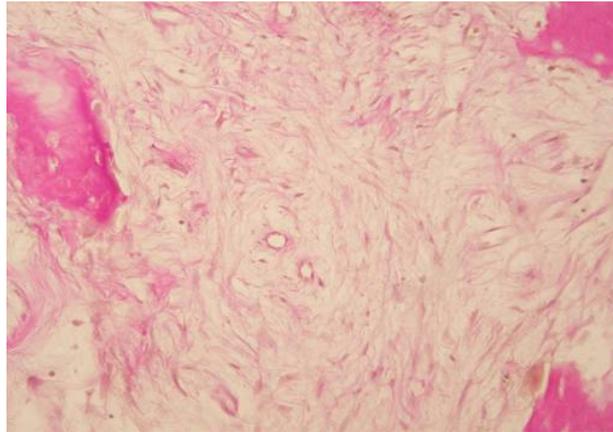


Abbildung 13 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (80-fache Vergrößerung)

Bei dieser Abbildung des Schnittpräparates ist die Fibrosierung des Markraumes zu erkennen. Fettgewebe ist nicht mehr vorhanden. Die Wand der Gefäße ist deutlich fibrosiert.

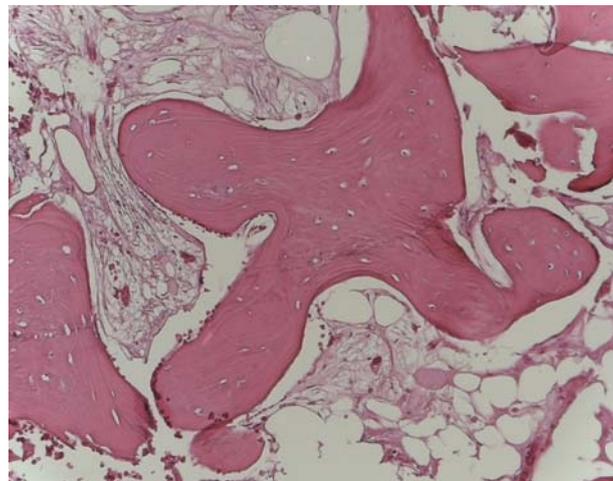


Abbildung 14 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (40-fache Vergrößerung)

Die Knochenprobe dieser Abbildung zeigt das spongiöse Knochengewebe mit kompakten Anteilen. In den Markraum ist deutlich die Fibrosierung zu erkennen. Etwas Fettmark befindet sich aber noch in den Markarealen. Die Gefäße zeigen eine Intimaproliferation.

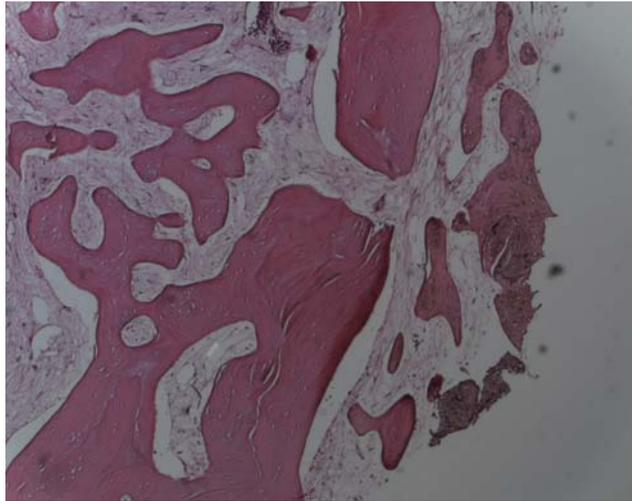


Abbildung 15 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (40-fache Vergrößerung)

Bei dieser Übersichtsabbildung werden die kompakten Anteile des Knochengewebes verdeutlicht. In den dazwischen liegenden Markarealen ist die Fibrose zu erkennen.

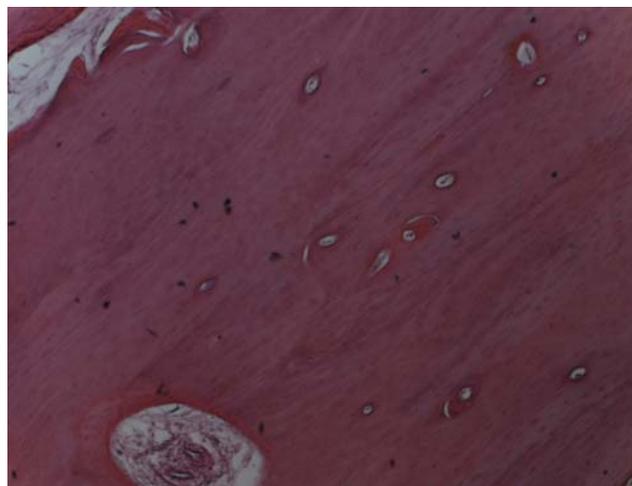


Abbildung 16 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (80-fache Vergrößerung)

Diese spezielle Vergrößerungsaufnahme zeigt das Osteoid mit den Osteozyten und Gefäßen. Die Gefäße zeigen eine Proliferation der Gefäßwände.

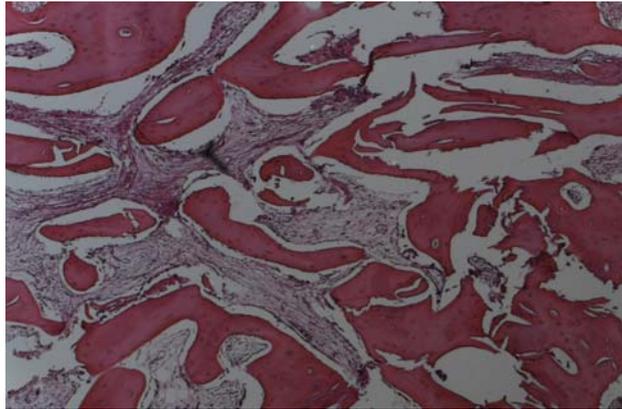


Abbildung 17 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (40-fache Vergrößerung)

Diese Abbildung verdeutlicht nochmals die fibrosierten Markarealen und die kompakten Knochenanteile.

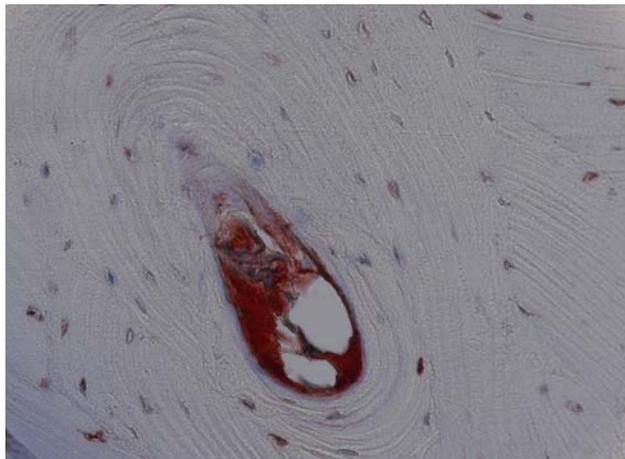


Abbildung 18 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

Diese Vergrößerungsaufnahme zeigt ein Haverssches System (Osteon). Dieses besteht aus dem in der Mitte gelegenen Haversschen Kanal, um den sich konzentrisch die Haversschen Lamellen (Speziallamellen) legen. Schaltlamellen verbinden die Osteone. Die Osteozyten liegen in Knochenhöhlen und stehen durch ihre Fortsätze untereinander in Verbindung. In dem Haversschen System liegen Blutgefäße, die eine Fibrose aufweisen.

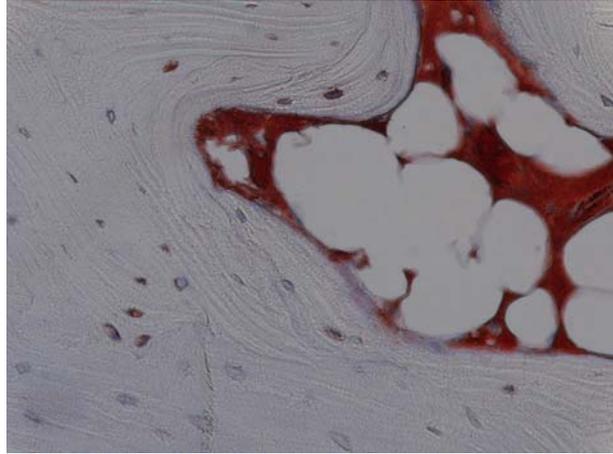


Abbildung 19 Immunhistologie (200-fache Vergrößerung)

In dieser Vergrößerungsaufnahme ist der Markraum mit dem Fettgewebe und der Fibrosierung zu sehen. Umgeben ist das Markareal vom Osteoid. Deutlich sind die Osteozyten sowie die Spezial- und Schaltlamellen zu erkennen.

3.3. Auswertung der Histomorphometrie

Zur histomorphometrischen Auswertung wurden jeweils die einzelnen Gruppen bezüglich der Osteoidrate, der Osteozytenanzahl und der Gefäßanzahl ausgewertet. Die Anzahl N der für die Berechnungen verwendeten Werte von Osteoidanteil, Osteozytenanzahl und Gefäßanzahl betrug für die Gruppe ohne Bestrahlung acht, für die Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 35-40 Gy ebenfalls acht und für Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy sechzehn. Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms SPSS für Windows (SPSS Inc. , Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3.3.1 Osteoidrate

Für die Gruppe ohne Bestrahlung ergab sich ein Mittelwert der Osteoidrate von $48,06\% \pm 26,77\%$. Die Proben der Gruppe mit 30-45Gy zeigten im Mittel $32,29 \pm 19,33\%$. Die 60 Gy Gruppe zeigte einen Mittelwert der Osteoidrate von $50,72\% \pm 26,52\%$.

Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 1 und Abbildung 20).

Tabelle der Osteoidrate in Prozent

	N	Mittelwert	Standardabweichung	p=0/30 Gy	p=0/60 Gy	p=30/60 Gy
0 Gy	8	48,06667	26,77414	0,397		
30-45 Gy	8	37,2875	19,33305			0,207
60 Gy	16	50,7167	26,52098		0,845	

Tabelle 1

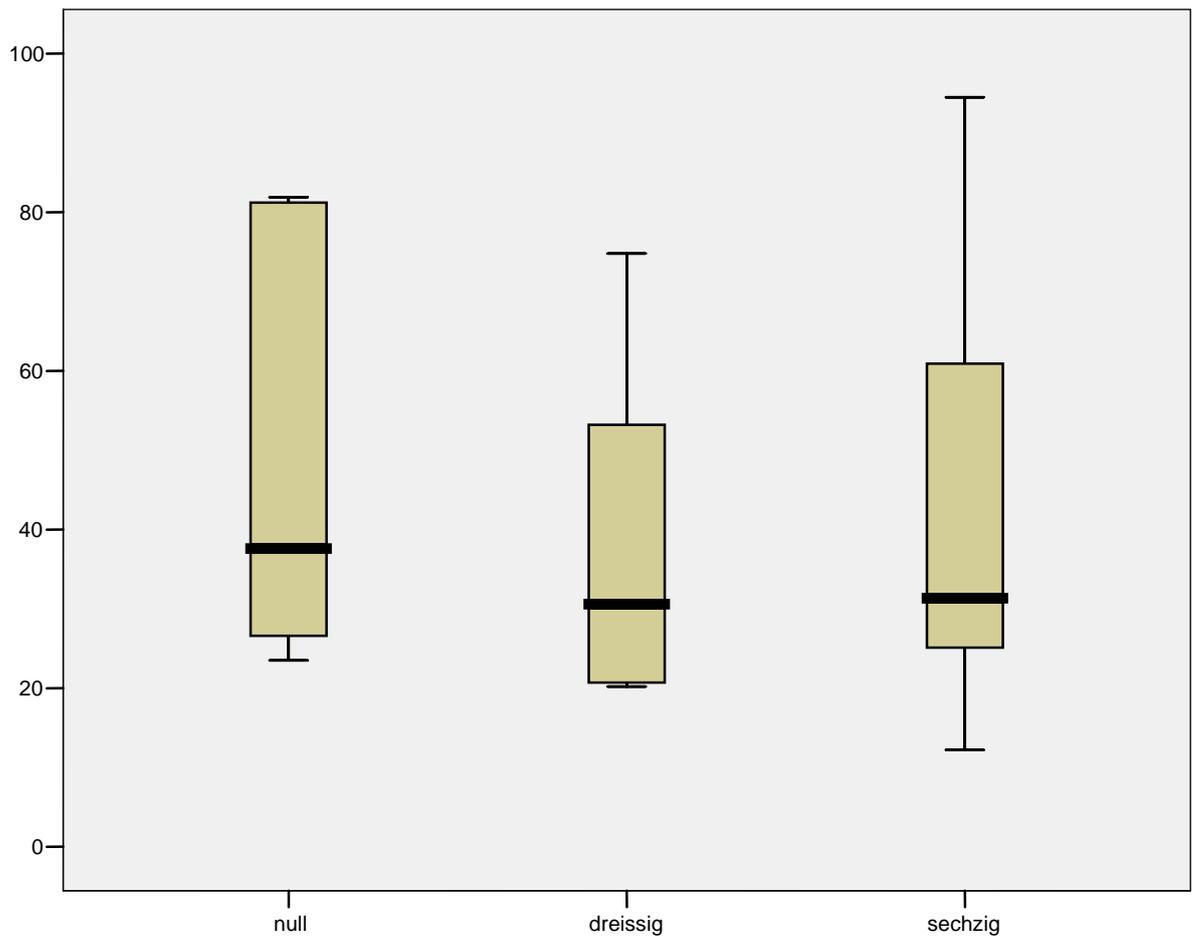


Abbildung 20 Box-and-Whisker-Plot zur Darstellung des Osteoidanteil
x-Achse Bestrahlung in Gy
y-Achse Osteoidanteil in Prozent

3.3.2. Osteozytenanzahl

Für die Osteozytenanzahl betrug der Mittelwert für die Gruppe ohne Bestrahlung $117,00 \pm 14,65$. Die Proben der Gruppe 30-45 Gy zeigte im Mittel $133,85 \pm 15,39$. Für die 60 Gy Gruppe war der Mittelwert $76,31 \pm 18,23$ für die Osteozytenanzahl. Der Unterschied der Osteozytenabnahme war zwischen der Gruppe ohne Bestrahlung und der 60 Gy Gruppe sowie der 30 Gy Gruppe und der 60 Gy Gruppe statistisch signifikant. ($p=0,002$ sowie $p=0,000$). Der

Unterschied zwischen der Gruppe ohne Bestrahlung und der 30 Gy Gruppe war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,110$). Insgesamt zeigten diese Werte, dass bei einer Bestrahlung von 60 Gy von einem Vitalitätsverlust durch die Abnahme der Osteozyten auszugehen ist (Tabelle 2 und Abbildung 21).

Tabelle der Osteozytenanzahl

	N	Mittelwert	Standardabweichung	p=0/30 Gy	p=0/60 Gy	p=30/60 Gy
0 Gy	8	117,0000	14,65151	0,110		
30-45 Gy	8	133,8571	15,38862			0,000
60 Gy	16	76,3125	18,22715		0,002	

Tabelle 2

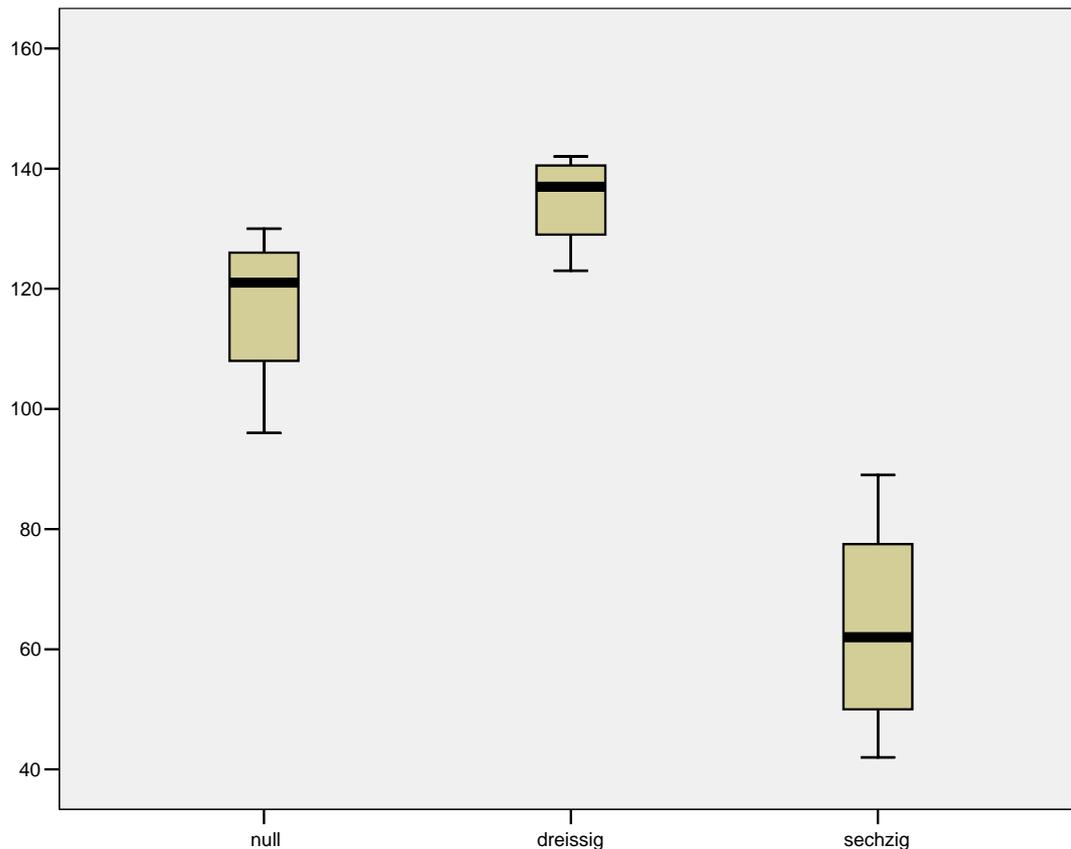


Abbildung 21 Box-and-Whisker-Plot zur Darstellung der Osteozytenanzahl
x-Achse Bestrahlung in Gy
y-Achse Osteozytenanzahl

3.3.3. Gefäßanzahl

Die Gruppe ohne Bestrahlung hatte einen Mittelwert für die Gefäßanzahl von $26,67 \pm 5,85$. Die Proben der Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 30-45 Gy zeigte im Mittel $13,71 \pm 3,96$. Für die 60 Gy Gruppe ergab sich ein Mittelwert von $11,36 \pm 5,30$. Die Abnahme der Gefäßanzahl ist statistisch signifikant zwischen der Gruppe ohne Bestrahlung und der 30 Gy Gruppe sowie der Gruppe ohne Bestrahlung und der 60 Gy Gruppe ($p=0,003$ sowie $p=0,001$). Statistisch war der Unterschied allerdings zwischen der 30 Gy Gruppe und der 60 Gy Gruppe nicht signifikant ($p=0,328$). Insgesamt zeigten diese Werte, dass es zu einer

Abnahme der Gefäße und damit einem Vakularisationsverlust in Bezug auf die Höhe der Bestrahlungsdosis kommt (Tabelle 3 und Abbildung 22).

Tabelle der Gefäßanzahl

	N	Mittelwert	Standardabweichung	p=0/30 Gy	p=0/60 Gy	p=30/60 Gy
0 Gy	8	26,6667	5,85947	0,003		
30-45 Gy	8	13,7143	3,96360			0,328
60 Gy	16	11,3636	5,29665		0,001	

Tabelle 3

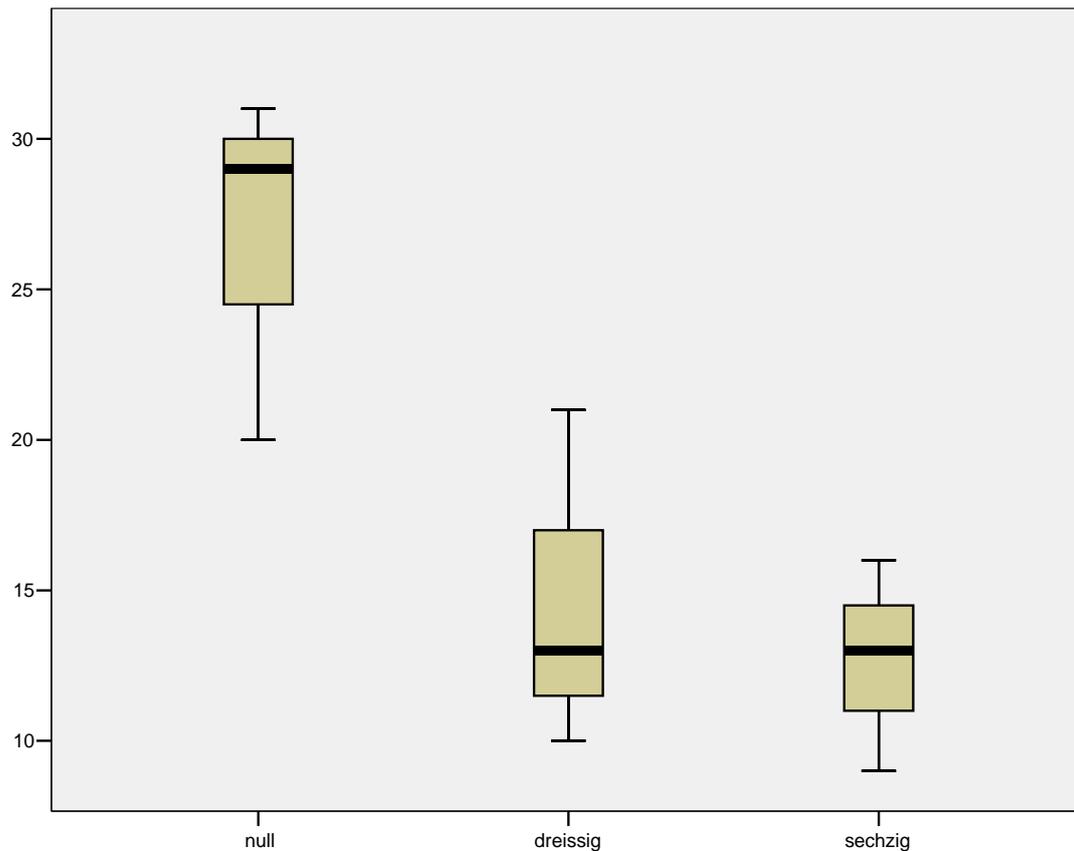


Abbildung 22 Box-and-Whisker-Plot zur Darstellung der Gefäßanzahl
x-Achse Bestrahlung in Gy
y-Achse Gefäßanzahl

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigten die fotografischen und histomorphometrischen Auswertungen, dass eine Strahlentherapie eine Fibrose induziert, ohne jedoch die quantitative Knochenmasse zu verändern. Es kommt jedoch nach Anwendung einer Strahlentherapie zu einem Vaskularisations- und Vitalitätsverlust durch Abnahme der Gefäß- und Osteozytenanzahl.

Die Durchführung weiterer, ausführlicher Studien wäre wünschenswert, um das Auftreten der Phänomene in dieser Studie zu sichern und deren Ursache weiter zu eruieren.

3 Diskussion

In den letzten Jahren äußerte eine zunehmende Anzahl von Patienten den Wunsch nach einer Versorgung mit dentalen Implantaten. Von besonderer Bedeutung stellt sich hierbei die Versorgung von Tumorpatienten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich dar. Zur psychischen und physischen Rehabilitation spielt das Sprech- und Schluckvermögen sowie die Kaufunktion eine wichtige Rolle.

Bei vielen Patienten ist nach einer ausgedehnten tumorbedingten Resektion des Gesichtsschädels und intraoraler Weichteile die Versorgung auf konventionelle Weise häufig nicht mehr erreichbar. Die resektionsbedingten Veränderungen beeinträchtigen die physiologische Anatomie des günstigen Prothesenlagers für herausnehmbaren Zahnersatz. Tumorpatienten leiden nicht nur unter den Operationsfolgen, sondern werden auch noch häufig durch eine Strahlentherapie in Mitleidenschaft gezogen. Durch das Zusammenwirken der drei späten Strahlenfolgen wie Strahlenkaries, Radioxerostomie und der infizierten Osteoradionekrose, die miteinander in einem multifaktoriellen Geschehen stehen, wird die orofaziale Rehabilitation zusätzlich limitiert (*Grötz et al. 2002*). Die Versorgung dieser Patienten mit reseziertem Kiefer durch schleimhautgelagerte Prothesen ist daher häufig nur noch durch enossale dentale Implantate möglich. Die Bedeutung der Vitalität und der Vaskularisation des Knochens ist für die Osseointegration der Implantate wichtig.

Im Rahmen dieser Studie wurden drei Gruppen von Patienten untersucht. Die Gruppen unterschieden sich jeweils in der Abhängigkeit der Strahlendosis. Eine Gruppe der Patienten hatte keine Strahlentherapie bekommen. Die beiden anderen Gruppen unterschieden sich in der Höhe der Bestrahlungsdosis, wobei die erste Gruppe mit einer Dosis von 30-45 Gy bestrahlt wurde, während die andere zweite Gruppe eine Dosis von 60 Gy erhielt.

Zur Beurteilung der Situation der unterschiedlichen Bestrahlungsgruppen wurde ein breites Spektrum an visuellen Untersuchungsmethoden verwendet. Lichtmikroskopische Untersuchungen wurden dazu durchgeführt. Unter dem

Lichtmikroskop konnten dann unter anderem Aussagen über das Ausmaß der Veränderungen und die Struktur des Knochens und der Markräumen der einzelnen Gruppen getroffen werden. Durch eine höhere Vergrößerung war es zusätzlich möglich, Veränderungen der Gefäßwände zu untersuchen und zu analysieren. Weiterhin wurden zur Quantifizierung der unterschiedlichen Strahlenfolgen der einzelnen Gruppen histomorphometrische Untersuchungen der Osteoidrate, der Osteozyten- und der Gefäßanzahl durchgeführt.

Die Wahl dreier verschiedener Gruppen unterschiedlicher Strahlenbelastungsdosis gewährleistet neben der isolierten Analyse einen Einblick in die Dynamik des Strahlenschädigungsprozesses im Knochen. Untersucht wurden auf diese Weise die Vitalität des Knochens in Form der Anzahl der Osteozyten und des Vaskularisationsgrades und die Veränderung des Osteoid- und Markraumanteils. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist das Erzielen einer ausreichenden Primärstabilität für die Osseointegration der Implantate von großer Bedeutung (*Albrektsson et al. 1998 ; Albrektsson et al. 1981*). Der Primärstabilität wird somit eine Schlüsselfunktion in Bezug auf die Osseointegration zugeschrieben und ist für den Erfolg einer Implantateinheilung wichtig (*Friberg et al. 1999*). Die Osseointegration entwickelt sich aus dieser Primärstabilität und ist zudem von der Vitalität und Strahlenschädigung des Knochens abhängig.

Die histologischen Untersuchungen in dieser Studie zeigen, dass die Knochenproben nach einer Herddosis von 60 Gy durch eine massive Fibrose, fehlende Vaskularisation und eine ausgeprägte Minderung von vitalen Knochenzellen gekennzeichnet sind. Bei einer Strahlenbelastung bis 45 Gy zeigte sich eine deutlich mindere Ausprägung insbesondere der Fibrosierung und der Gefäßschädigung. Diese Untersuchungen spiegeln sich in den histomorphometrischen Ergebnissen der Osteoidrate, der Osteozyten- und der Gefäßanzahl wieder.

Jisander et al. (1997) erklärte, dass 6 Monaten nach der Bestrahlung eine Fibrose im bestrahlten Gewebe erwartet wurde. Diese Fibrose war ein Resultat der reduzierten Zellproduktion und einer verminderten Vaskularisation.

Jacobsson (1988) erklärte in seiner Studie, dass die Osteogenese der Patienten nach Bestrahlung etwas reduziert war. Der Mechanismus, warum die Osteogenese nach Bestrahlung gehemmt war, war allerdings nicht bekannt. Die Ergebnisse der Osteoidrate dieser Studie zeigten, dass sich die quantitative Knochenmasse der einzelnen Gruppen nicht in Bezug auf die Strahlendosis veränderte. Was jedoch auffiel war, dass der Mittelwert der 60 Gy Gruppe etwas höher war als der der unbestrahlten Gruppe. Dies ist so zu erklären, dass es aufgrund der höheren Bestrahlung auf zellulärer Ebene zu einer Beeinflussung der Aktivität der spezifischen Knochenzellen, der pluripotenten Bindegewebszellen und der Zellen der Körperabwehr kommt. Es kommt so zu einem vermehrten Anbau mineralisierter Knochensubstanz bei vermindertem Knochenabbau. Infolgedessen entstehen sklerosierte Knochenabschnitte mit herabgesetzter Vitalität. Diese sklerosierten Knochenabschnitte sind für den höheren Mittelwert verantwortlich (*Schwenzer und Ehrenfeldt 2000*). Wie die Ergebnisse in der Studie zeigen, war für einige Autoren die Schädigung der Osteozyten eine plausible Erklärung (*Amsell und Dell 1981 ; Friedenstein et al 1981 ; Granström 1992*), für andere Autoren spielte die Vaskularisation eine wichtige Rolle (*Green et al. 1969 ; Gränström 1992*). Diese Aussagen unterstützen die Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertungen dieser Studie, dass mit der Bestrahlung sowohl die Osteozyten- als auch Gefäßanzahl abnimmt. *King et al. (1979)* demonstrierten, dass direkt nach der Bestrahlung die Vaskularisation abnahm, es jedoch nach einem Zeitraum zwischen 3-6 Monaten zu einer teilweisen Regeneration der Vaskularisation kam. In dieser Studie fiel eher auf, dass es zu einer größeren Regeneration der Osteozyten nach einer Bestrahlung von 30-45 Gy kam und die Gefäßanzahl bei dieser Bestrahlungsdosis trotzdem abnahm.

Als Defizit dieser Studie muss angesehen werden, dass der Zeitpunkt der Insertion der Implantate im Verhältnis zur Bestrahlung nicht mit ausgewertet wurde. Da in dieser Studie der Abstand der Radiatio zur Implantatinsertion bei den Patienten größer als 9 Monate war und laut *Jacobsson (1985)* nach 9 Monaten keine Verbesserung der Knochenheilung zu erwarten ist, wurden diese Ergebnisse in dieser Untersuchung nicht mehr mitberücksichtigt.

Jacobsson (1985) gab in seiner Studie die Wichtigkeit eines langen Intervalls zwischen der Bestrahlung und eines Eingriffes am Knochen an. In einer tierexperimentellen Untersuchung an einem Kaninchen zeigte er die Verbesserung der Osteogenese und damit Knochenheilungsfähigkeit um den Faktor 2,5 über 12 Monate nach einer einzelnen Bestrahlungsdosis von 15 Gy. *Jacobsson et al (1986)* zeigten, dass es eine eindeutige Dosisabhängigkeit in Beziehung zwischen Dauer und Ausmaß der Bestrahlung und der daraus resultierenden reduzierten Osteogenese gab. *Derselbe Autor (1988)* gab ebenfalls in einer Studie an, einen Zeitraum von 9 Monaten abzuwarten, um Implantate in einen bestrahlten Knochen zu setzen. Auch *Esser und Wagner (1997)* befürworteten in ihrer Studie mindestens einen Zeitraum von 9 Monaten, bevor implantiert werden sollte. In ihrer Untersuchung warteten sie für die Implantatinserterion mit IMZ-Implantaten durchschnittlich circa 18,9 Monate und für die Implantatinserterion mit Bränemark-Implantaten 13,2 Monate. *Grötz et al. (2002)* sagte in seiner Studie, dass nach tierexperimentellen und klinischen Ergebnissen ein Zeitintervall von zirka 12 Monaten abgewartet werden sollte. *Schliephake et al. (1999)* setzten ihre Implantate im bestrahlten Kiefer ebenfalls erst ein Jahr nach der Bestrahlung. Laut *Schliephake et al. (1999)* entspricht das damit indirekt den Ergebnissen von *Jacobsson et al. (1985)*, wonach ein Jahr post radiationem eine ausreichende Reparatur des radiogenem Knochen erwartet werden konnte.

Diese Untersuchung könnte eine Erklärung für die etwas höhere Zahl der Osteozyten bei Patienten mit einer Strahlung von 30-45 Gy in dieser Studie sein. Hier fiel auf, dass der Mittelwert für die Osteozyten etwas höher ist als der der unbestrahlten Gruppe. Eine Erklärung für die etwas höhere Anzahl an Osteozyten ist die Reparatur des radiogenen Knochens, da nach einem Jahr nach Bestrahlung die erhöhte Osteogenese dafür sorgt, dass mehr Osteozyten in das Osteoid eingelagert werden. Dies würde erklären, dass es ab einer Bestrahlung von 60 Gy nur zu einer unzureichenden Reparatur und damit zu einem Vitalitätsverlust kommen würde.

Grötz et al. (2002) macht in seiner histologischen Untersuchung als günstigsten Implantations-Zeitpunkt den Vorschlag, die Implantate vor der

Bestrahlung zu setzen, so dass vor Strahlentherapie die knöcherne Einheilung bereits abgeschlossen ist. Er stellt aber auch klar, dass aus onkologisch-therapeutischer Sicht diese Möglichkeit nur sehr selten realisiert werden kann, da der zeitnahe Beginn der Bestrahlung die höhere Behandlungspriorität einnimmt.

Interessanterweise gibt *Jacobsson (1985)* noch den Fall bekannt, wo ein Patient 2 Implantate durch fehlende Osseointegration verlor. Der Patient wurde mit einer Dosis von 46 Gy bestrahlt und die Implantate wurden schon nach 6 Monaten inseriert.

In einer Mainzer Studie von *Grötz et al. (2002)* wurde die Prognose enossaler Implantate im bestrahlten Kiefer retrospektiv untersucht. Dabei wurden über 9 Jahre die Verweildauer von 185 Implantaten bei 44 Patienten untersucht. Die Erfolgsraten lagen in dieser Studie nach ein und zwei Jahren bei 95 %, nach drei und vier Jahren bei 92 % und nach 5 und 6 Jahren bei 72 %. *Grötz et al.* gibt an, dass damit die Verlustrate der Implantate über denen im unbestrahlten Kiefer lag, im historischen Vergleich jedoch unter den Verlusten natürlicher, prä radiationem gesunder Zähne bei Strahlentherapie-Patienten.

Das Ziel einer Untersuchung von *Schliephake et al. (1999)* war die Erfolgsbewertung enossaler Implantate bei der Verwendung im Rahmen der Wiederherstellung der Kaufunktion bei Tumorpatienten über einem Zeitraum von 10 Jahren. *Schliephake et al.* hatten 83 Tumorpatienten mit Implantaten versorgt. Bei 30 Patienten mit 145 Implantaten war eine Strahlentherapie mit Dosen zwischen 32 und 60 Gy durchgeführt worden. In der Studie wurde angegeben, dass die vorangegangenen Bestrahlungen keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate ($p=0,6795$) hatte. Mit 49,7% nach 10 Jahren hatten die bestrahlten Patienten nur eine geringere Verweilwahrscheinlichkeit ihrer Implantate als die Tumorpatienten, die in dieser Studie keine Bestrahlung bekamen. Ihre Verweilwahrscheinlichkeit nach 10 Jahren lag bei 57,7 %.

Schliephake et al. widersprach damit einem negativ erwarteten Effekt auf die Implantatprognose bezüglich der Bestrahlung. *Watzinger et al. (1988)* berichtet eine Erfolgsrate von 87,8% von 60 IMZ-Implantaten nach einer einzigen Bestrahlungsdosis. *Esser et al. (1997)* gaben in ihren Ergebnissen von

Patienten mit Bestrahlung eine 5-Jahre-Erfolgsrate für IMZ-Implantate 77,5% und für Brånemark-Implantate 83,6% an. Die Differenz der beiden Implantatsysteme war laut *Esser et al.* statistisch nicht signifikant. Tumorpatienten ohne Bestrahlung hatten eine 5-Jahre-Erfolgsrate mit Brånemark-Implantaten von 85,6%. *Franzen et al. (1995)* fanden in ihrer Untersuchung heraus, dass 20 Nobel Biocare Implantate bei fünf Patienten eine Erfolgsrate von 95% hatte. Ein Patient hatte in dieser Untersuchung eine Bestrahlung von über 50 Gy, die anderen eine Bestrahlung zwischen 20 und 49 Gy bekommen.

HBO-Prophylaxe wurde in der vorliegenden Untersuchung bei den bestrahlten Patienten nicht angewendet. *Granström et al. (1992)* berichtete, dass eine Bestrahlungsdosis von weniger als 48 Gy keine postoperativen Komplikationen verursacht. Im Gegensatz zu *Ueda et al.*, die eine bemerkenswerte Hemmung der Wundheilung der Haut nach einer Bestrahlungsdosis von über 20 Gy in Versuchen beobachteten.

Das Risiko eines Implantatverlustes könnte vielleicht durch eine unterstützende HBO-Therapie verringert werden, welche die Fibrosierung minimieren könnte.

Die genaue Beziehung zwischen der HBO-Dosis und der Verhinderung der Fibrosierung ist allerdings bis jetzt noch nicht geklärt (*Jisander et al. 1997*).

Es wurde allerdings bereits gezeigt, dass durch HBO-Therapie das Risiko einer Osteoradionekrose bedingt durch Trauma in einem bestrahlten Kiefer durch eine Gefäßproliferation, Kollagensynthese, Knochenremodeling und Wundheilung abnahm (*Marx, Ames 1982*). Des Weiteren nahm durch die HBO-Behandlung der Kraftaufwand, Implantate im bestrahlten Kiefer zu explantieren, zu (*Johansson et al. 1993*), was andeutete, dass die HBO-Therapie zu einer gesteigerten Integration der Implantate im Knochen führte. Eine Ablehnung einer HBO Therapie durch *Franzen et al. (1995)* konnte nicht als ausreichend angesehen werden, da seine Untersuchung auf nur auf fünf Probanden beruhte. Ein wichtiges Ergebnis der Studie von *Jisander et al. (1997)* war der Erfolg der Implantatintegration unabhängig von der Bestrahlungsdosis. In dieser Untersuchung in Bezug auf die Implantaterfolgsrate war kein Unterschied zwischen einer Patientengruppe mit einer Bestrahlungsdosis über 50 Gy und

einer Gruppe von Patienten mit einer Dosis unter 50 Gy zu sehen. Sie führten das gute Ergebnis darauf zurück, dass die Patienten mit einer Bestrahlung über 50 Gy eine HBO Behandlung bekamen. Eine weitere Anmerkung von *Jisander et al. (1997)* war, dass bei unbestrahlten Patienten die Implantatinsertion zu einer physiologischen Knochenstimulation führte, während sie bei bestrahlten Patienten eher zu einer infizierten Osteoradionekrose führen könnte. Deshalb bot *Jisander et al. (1997)* Patienten mit einer Dosis von über 50 Gy weitere HBO-Behandlung nach Implantatinsertion an.

Ab einer Bestrahlung von mehr als 65 Gy ist teilweise das Risiko einer Osteoradionekrose erhöht (*Nygun et al. 1988 ; Widmark et al. 1989*). Diese Aussage unterstützt die Ergebnisse dieser Studie, da ab einer Bestrahlungsdosis von 60 Gy die Vitalität und Vaskularisation abnahm und somit die zelluläre Körperabwehr verringert ist. Das Risiko einer Osteoradionekrose ist allerdings bei einer Insertion von endossalen Implantaten in einen bestrahlten Kiefer generell erhöht (*Granström 1992*). So weist *Grötz et al.* darauf hin, dass die prognostisch guten Studienergebnisse nur unter den Voraussetzungen strenger perioperativer Kautelen, welche die systemische, antiinfektive Prophylaxe und schonende, wenn möglich die epiperiostale Präparationstechnik beinhalten, und einer engmaschigen Betreuung (Implantat-Recall) der Patienten erzielt werden konnten.

Für die Erfolgswahrscheinlichkeit endossaler Implantate und die damit verbundene Wiederherstellung der Kaufunktion spielt nicht nur die Knochenvitalität eine Rolle, sondern es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass auch eine aktive und passive Mobilität der aktiven und passiven Weichteile wichtig ist. So stellen Implantate nicht die alleinige hinreichende Bedingung für die Wiederherstellung der Kaufunktion bei Tumorpatienten dar, da die Weichteilfunktion nach der Versorgung der Resektionsdefekte für die Kaufunktion ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt (*Schliephake et al. 1999*).

4 Schlussfolgerungen

Anhand dieser Studie zeigte sich, dass eine Strahlentherapie zwar nicht die quantitative Knochenmasse verändert, sie jedoch eine Fibrose induziert. Die Stärke der Fibrosierung ist hierbei dosisabhängig. Bei 30-45 Gy trat eine netzige Fibrose des Markareals auf, während bei 60 Gy nur noch vereinzelt Fettzellen in den fibrosierten Markarealen zu finden waren. Nach Anwendung der Strahlentherapie kommt es zu einem dosisabhängigen Vitalitäts- und Vaskularisationsverlust, der durch die Abnahme der Gefäße und der Osteozyten hervorgerufen wird. Als Grenzdosis für eine dauerhafte Schädigung des Knochens darf unter klinisch kurativen Bedingungen nicht nur die Dosis von 60 Gy angesehen werden, sondern wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, spielt auch schon eine Dosis von 45 Gy eine wichtige Rolle. Es kam zwar bei einer Bestrahlungsdosis von 45 Gy noch zu einem Erholungseffekt in Form der Vitalität durch einen Anstieg der Osteozyten, jedoch wurde der Vaskularisationsgrad durch die Abnahme der Gefäße negativ beeinflusst. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Regenerationsfähigkeit und die damit verbundene Implantationsfähigkeit des Knochens schon bei einer Bestrahlungsdosis von 45 Gy und nicht wie erwartet erst bei 60 Gy vermindert sind. Unter diesem Aspekt muss man feststellen, dass implantologische Versorgungen im kurativ bestrahlten Kiefer bei einer Dosis von 45 Gy schon mit einer potentiellen Komplikationsrate behaftet sind, die zu einem frühzeitigen Verlust eines Implantates führen können.

Die Durchführung weiterer, ausführlicher Studien wäre wünschenswert, um die Ergebnisse in dieser Studie zu sichern und deren Ursache zu eruieren.

5 Zusammenfassung

Auf konventionelle Weise ist meist die Wiederherstellung der Kaufunktion bei Patienten nach ausgedehnten tumorbedingten Resektionen des Gesichtschädels und intraoraler Weichteile mit Strahlenbelastung nicht mehr erreichbar. In diesem Bereich finden daher häufig osseointegrierte Implantate Anwendung, da resektionsbedingte Veränderungen die physiologische Anatomie eines günstigen Prothesenlagers für herausnehmbaren Zahnersatz beeinträchtigen. Daher ist sinnvoll, diese Patienten frühestmöglichst mit Implantaten in Abhängigkeit von der Strahlendosis zu rehabilitieren. Neuere histologische Studien über die Knochenmasse, Vitalität und Vaskularisation in Abhängigkeit der Strahlendosis existieren nicht.

Bei insgesamt 32 Patienten wurde die aufzubereitende Implantatkavität mit einem Trepanbohrer durchgeführt. Die gewonnenen Knochenzylinder wurden mit EDTA entkalkt, in Paraffin eingebettet, mit Hämatoxylin-Eosin und Lowcross puffer von Willebrandt /Faktor VIII gefärbt. Anschließend wurden histomorphometrisch der prozentuale Osteoidanteil, die quantitative Osteozyten- und Gefäßanzahl ausgewertet.

16 Patienten wurden mit 60 Gy und 8 Patienten mit 30-45 Gy bestrahlt. Als Vergleichskollektiv wurden 8 Patienten ohne Bestrahlung eingeschlossen.

Der Osteoidanteil unterschied sich statistisch nicht signifikant, hingegen waren signifikant weniger Gefäße und Osteozyten nach einer Bestrahlung im Gegensatz zu den nicht bestrahlten Patienten vorhanden.

Eine Strahlentherapie induziert eine Fibrose, ohne die quantitative Knochenmasse zu verändern, jedoch kommt es nach Anwendung einer Strahlentherapie zum Vaskularisations- und Vitalitätsverlust.

6 Literaturverzeichnis

1. Addiere R. ; Watzek G. ; Plenk H.

Effects of drill colling hand bone structure Hohn IMZ implant fixation

Int J Maxillofac Implants 8, 83 1993

2. Adell R. ; Lekholm U. ; Rockler B. ; Brånemark P. I.

A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw

Int J Oral Surg 10, 387-416 1981

3. Albrektsson T. ; Brånemark P. I. ; Hansson H. A. ; Lindström J.

Titanium Implantat. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone anchorage in man

Acta Orthopedica Scandinavica 52, 155-170 1981

4. Albrektsson T. ; Dahl E. ; Enborn L. ; Engvall S. ; Engquist B. ; Eriksson A.R.

Osseointegrated oral implants. A swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma oral Implants

Journal of periodontologie 59, 287-296 1998

5. Albrektsson T. ; Zarb G. A.

The Brånemark Osseointegrated Implantat

Quintessenz, Berlin – Chicago 1989

6. Albrektsson T. ; Zarb G. A. ; Wothington P. ; Eriksson A. R.

The Long-Term Efficacy of Currently used Dental Implants : A Review and Proposed Criteria of Success

Int J Oral Maxillofac Implants 1, 11 1986

7. Al-Nawas B. ; Brahm R. ; Grötz K. A. ; Wagner S. ; Kann P. ; Wagner W.

Non-invasive Beurteilung des knöchernen Implantatlagers durch
Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit

Z Zahnärztl Implantol 16, 116 2000

8. Anselme K. ; Bigerelle M. ; Noel B. ; Iost A. ; Hardouin P.

Effect of grooved titanium substratum on human osteoblastic cell growth

J Biomed Mater Res 60(4), 529-540 2002

9. Boyan B. D. ; Lohmann C. H. ; Dean D. D. ; Sylvia V. L. ; Liu Y. ; Cochran
D. L. ; Schwartz Z.

Role of implant surface characteristics on bone cell response

Osteol 8, Suppl 1, 10 1999

10. Brånemark P. I. ; Hansson B. O. ; Adell R.

Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience
from a 10-year period

Scand J Plast Reconstr Surg 16, 1-132 1998

11. Brånemark P. I. ; Zarb G. A. ; Albrektsson T.

Tissue-Integrated Protheses. Osseointegration in Clinical Dentistry

Quintessence Publishing Co., Chicago, IL 1985

12. Buchs A. U. ; Levine L. ; Moy P.

Preliminary report of immediately loaded alitva natural tooth replacement dental implants

Clin Implant Dent Relat Res 3, 97 2001

13. Büchter A. ; Kleinheinz J. ; Joos U. ; Meyer U.

Primäre Implantatstabilität bei unterschiedlichen

Knochenaufbereitungstechniken, Eine In-vitro-Untersuchung am Unterkiefer des Minischweins

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, Mund-,Kiefer und Gesichtschirurgie, 10.1007/s10006-003-0504-x 2003

14. Buser D. ; Schenk R. K. ; Steinemann S. ; Fiorellino J. P. ; Fox C. H. ; Stich H.

Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs

J Biomed Mater Res 25(7), 889-902 1991

15. Carter D. H. ; Sloan P. ; Brook I. M. ; Hatton P. V.

Role of exchanged ions in the integration of ionomeric (glass polyalkenoate) bone substitutes

Biomaterils 18, 459 1997

16. Cochran D. L. ; Nummikoski P. V. ; Higginbottom F. L. ; Hermann J. S. ; Makins S. R. ; Buser D.

Evaluation of an endosseous titanium implantat with a sandblasted and acid-edged surface in the canine mandible: radiographic results

Clin Oral Implants Res 7(3), 240-252 1996

17. Davies J. E.

Mechanismus of endosseous integration

Int j Prosthodont 11, 391 1998

18. d`Hoedt B. ; Schulte W.

Möglichkeiten und Langzeitergebnisse bei der Anwendung Tübinger Implantate (Frialit)

ZWR 96, 118 1987

19. Donath K. ; Laaß M. ; Günzl H-J

The histopathology of different foreign –body reactions in oral soft tissue and bone tissue

Virch Arch A 420, 131 1992

20. Duchna H. W. ; Nowack U. ; Merget R. ; Muhr G. ; Schultze-Werninghaus G.

Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants

Zentralbl Chir 123, 1271 1998

21. Ellingsen J. E.

Surface configuration of dental implants

Periodontologie 2000 17, 36 1998

22. Esser E. ; Wagner W.

Dental Implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy

Int J Oral Maxillofac Implants 12(4), 552-557 1997

23. Falzl M. ; Wernisch J. ; Ulm C. ; Mailaht G.

Die Bedeutung der Oberflächengestaltung für die effektive Oberflächenvergrößerung enossaler Implantate

Z Zahnärztl Implantol 13, 154 1998

24. Franzen L. ; Rosenquist J. B. ; Rosenquist K. I. ; Gustafsson I.

Oral Implant rehabilitation of patients with oral malignancies treated with radiotherapy and surgery without adjunctive hyperbaric oxygen.

Int J Oral Maxillofac Implants 10, 183-187 1995

25. Friberg B. ; Sennerby L. ; Roos J. ; Lekholm U.

Identification of bone quality in conjunction with insertion of titanium implants

Clin Oral Impl Res 6, 213-219 1995

26. Granström G.

The use of HBO to prevent implant loss in irradiated patients. In: Worthington P, Brånemark P-I (eds). Advanced Osseointegration surgery.

Chicago: Quintessence 11, 336-345 1992

27. Grötz A. K. ; Riesenbeck D. ; Dörr W. ; Al-Nawas B.

Kaufunktionelle Wiederherstellung durch Implantate nach Strahlentherapie

Im Focus Onkologie 4/2002, 67-71

28. Grössner-Schreiber B.

Knochenmatrixsynthese und Mineralisation von Knochenzellen auf hydroxylapatitbeschichteten Titanoberflächen

Z Zahnärztl Implantol 11, 9 1995

29. Han C. H. ; Johansson C. B. ; Wennerberg A. Albrektsson T.

Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy implants

Clin oral Impl Res 9, 1 1998

30. Hansson H. A. ; Albrektsson R. ; Brånemark P. I.

Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants

J prosth Dent 50, 108 1983

31. Heinrich B.

Schraubenimplantate

Quintess zahnärztl Lit, Ref.-Nr. 4431 1972

32. Henry P. ; Schibli I.

Two-pieces cast suerestructure for mandibular osseointegrated bridgework

Quintess dent Techn, 321-327 1987

33. Higuchi K. W. ; Folmer T. ; Kultje C.

Implantat survival rates in partially edentulous patients: a 3-year prospective multicenter study

J Maxillofac Surg 53, 264 1995

34. Iversen B. F. ; Sturup J. ; Lyndrup P. ; Jensen N. C. ; Therkildsen M. H.

Screw Fixation in the femoral head. Pull out test in cadavers

Acta Orthop Scand 59, 655-657 1988

35. Jayaraman M. ; Meyer U. ; Bühner M. ; Joos U. ; Wiesman H. P:

Influence of titanium surfaces on attachment of osteoblast-like cells in vitro

Biomaterials 25, 625-631 2004

36. Jacobsson M.

Integration of titanium implants in irradiated bone. A histologic and clinical study

The annals of otology, rhinology and laryngology St. Louis, Mo. 97, 337-340 1998

37. Jacobsson M . G. ; Kälebo P. ; Albrektsson T. ; Turesson I.

Provoked repetitive healing of natural bone tissue following irradiation

Acta Radiol Oncol 25, 57-62 1986

38. Jisander S. ; Grenthe B. ; Alberius P

Dental implant survival in the irradiated jaw: a preliminary report

Int J Oral Maxillofac Implants 12(5), 643-648 1997

39. Johansson K. ; Hansson A. ; Granström G. ; Jacobsson M.; Turesson I.
The effect of hyperbaric oxygenation on bone-titanium implant interface strength with and without preceding irradiation
J Oral Maxillofac Implants 8, 415-419 1993
40. Joos U. ; Vollmer D. ; Kleinheinz J.
Einfluß der Implantatgeometrie auf die Strainverteilung im periimplantären Knochen
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, Mund Kiefer GesichtsChir 4, 143-147 2000
41. Kieswetter K. ; Schwartz Z. ; Dean D. D. ; Boyan B. D.
The role of implant surface characteristics in the healing of bone
Crit Rev Oral Biol Med 7, 32970,110, 54 + Mytili 1996
42. Kirschner H. ; Meyer W.
Entwicklung einer Innenkühlung für chirurgische Bohrer
Dtsch Zahnärztl Z 30, 436 1975
43. Kirsch A. ; Ackermann K. L.
An eleven year retrospective analysis of the IMZ implantat system
Oral Maxillofac Surg 4, 920 1990
44. Klokkefold P. R. ; Nishimura R. D. ; Adachi M. ; Caputa A.
Osseointegrated enhanced ba chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit
Clin Oral Implants Res 8, 442 1997

45. Koeck B. ; Wagner W.

Implantologie

Urban & Fischer, München Jena, 2. Auflage, 4-131 2004

46. Lekholm U. ; Zarb G. A.

Patientenselektion und Aufklärung. In: Brånemark P I, Zarb G A (Hrsg.):
Gewebeintegrierter Zahneratz

Quintessenz, Berlin 1985

47. Linkow L. J.

Clinical evaluation of the various designed endosseous implants

J oral Implantol 12, 35 1966

48. Marciani R. D. ; Ownby H. E.

Osteoradionecrosis in the jaws

J Oral Maxillofac Surg 44, 218-223

49. Marx R. E. ; Ames J. R.

The use of hyperbaric oxygen therapy in bone reconstruction of the irradiated
and tissue-deficient patient

J Oral Maxillofac Surg 40, 412-420 1982

50. Nagel R. ; Neugebauer J. ; Kirsch A. ; Ackermann K. L.

Prognose enossaler Implantate bestimmt anhand der Daten aus einer
niedergelassenen Praxis am Beispiel des IMZ-Systems

Jahrbuch für orale Implantologie, Quintessenz, 187 1994

51. Ong J. L. ; Carnes D. L. ; Cardenas H. L. ; Cavin R.
Surface roughness of titanium on bone morphogenetic protein-2 treated osteoblast cells in vitro
Implant Dent 6, 19 1997
52. Patra A. K. ; DePaolo J. M. ; DeTolla D. ; Meenaghan M. A.
Guidelines for analysis and redesign of dental implants
Implant Dent 7, 355 1998
53. Pepe P. ; Barbot R. ; Trinidad J. ; Pesquera A. ; Lucente J. ; Nishimura R.
Countertorque testing and histomorphometric analysis of various implant surfaces in canines: a pilot study
Implant Dent 6, 259 1997
54. Perry S. G.
Mehrere Fälle von Implantationen
Korr Zahnheilk 2, 357 1888
55. Qu J. ; Chehroudi B. ; Brunette D. M.
The use of micromachined surfaces to investigate the cell behavioural factors essential to osseointegration
Oral Diss 2(1), 102-105 1996
56. Schroeder A.
Coated hollow cylinder implants: previous experimental and clinical observations
Zahnheilk 89, 1136 1979

57. Schroeder A. ; Sutter F. ; Buser D. ; Krekeler G.

Orale Implantologie: Allgemeine Grundlagen und ITI-System

2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1994

58. Schliephake, H. ; Schmelzeisen, R. ; Neukam, F. W. ; Schierle H. P.

Wiederherstellung der Kaufunktion bei Tumorpatienten durch enossale Implantate

Mund Kiefer GesichtsChr [Suppl 1], 106-109 1999

59. Schiebler H. T. ; Schmidt W. ; Zilles K.

Anatomie

7. Auflage, 65-67 1998

60. Schwenger N. ; Ehrenfeld M

Allgemeine Chirurgie

3.aktualisierte und erweiterte Auflage, 210-211 2000

61. Schwenger N. ; Ehrenfeld M.

Zahnärztliche Chirurgie

3. aktualisierte und erweiterte Auflage, 127-128 2000

62. Snamensky N. N.

Implantation künstlicher Zähne

Dtsch Mschr Zahnheilk 8, 87 1891

63. Spiekermann H.

Farbatlas der Zahnmedizin Band 10, Implantologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 16-19 1994

64. Spiekermann H.

Farbatlas der Zahnmedizin Band 10, Implantologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 22 1994

65. Spiekermann H. ; Jansen V. K. ; Richter E. J.

A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures

Int j Oral Maxillofac Implants 10, 231 1995

66. Spiessl B.

A new method of anatomical reconstruction of extensive defects of the mandible with autogenous cancellous bone

J Maxillofac Surg 8, 78-83 1980

67. Summers R. B.

The osteotome technique: Part 4-future site development

Compend Contin Educ Dent 16(11), 1080 1995

68. Summers R. B.

The osteotome technique: Part 3-less invasive methods of elevating sinus floor

Compendium 15(6), 698 1994

69. Summers R. B.

The osteotome technique: Part 2-the ridge expansion osteotomy (REO) procedure

Compendium 15(6), 152 1994

70. Summers R. B.

A new concept in Maxillary simplant surgery: the osteotome technique

Compendium 15(2), 152 1994

71. Thomson P. ; Esposito M. ; Gretzer M. ; Källtrop M. ; Larsen C. ; Liljenstein E.

Interactions between modified titanium implant surfaces and tissues

Oral Impl Res 10, 166 1999

72. Tarnow D. P. ; Cho S. C. ; Wallace S. S.

The effect of inter-implantat distance on the height of inter-implantat bone crest

J Peridontol 71, 546 2000

73. Tetsch P. ; Tesch J.

Fortschritte der zahnärztlichen Implantologie

Ein Atlas, 55-58 1999

74. Tramonte St.

A further report on intraosseus implants with improved drive screens

J oral Implantol 11, 35 1965

75. Wagner W. ; Valentin A. H.

Morphometrischer Vergleich der Knochenrelation an Titan und einer vanadiumhaltigen und vanadium-freien Titanlegierung

Z Zahnärztl Implantol 3, 48 1987

76. Watzinger F. ; Ewers R. ; Henninger A. ; Sudasch G. ; Babka A. , Woelfl G.

Endosteal implants in irradiated lower jaw

J Craniomaxillofac Surgery 24, 237-244 1988

77. Wenneberg A. ; Ektassabi A. ; Albrektsson T. ; Johansson C. ; Andersson B.

A-1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in the rabbit bone

Int J Oral Maxillofac Implants 12, 486 1997

78. Wenneberg A. ; Hallgreen C. ; Johansson C. ; Danelli S.

A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughness

Clin Oral Implants Res 9, 11 1998

79. Wheeler D. L. ; Stokes K. E. ; Hoellrich R. G. ; Chamberland D. L. ; Mcloughlin

Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects

J Biomed Mater Res 41, 527 1998

80. Widmark G. ; Sague S. ; Heikel P.

Osteoradionecrosis of the jaw

Int J Oral Maxillofac Surg 18, 302-306 1989

81. Winkler S. ; Morris H. F. ; Ochi S.

Implantat survival to 36 months as related to length and diameter

Ann Periodontol 5, 22 2000

82. Zarb G. ; Albrektsson T.

Osseointegration: a requiem of the periodontal ligament?

Int J Periodont Rest Dent 11, 88-91 1991

83. Zarb G. A. ; Hansson T.

Prosthetic procedures. In: Brånemark P-I, Zarb G A, Albrektsson T (eds),
Tissue-integrated Protheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Chicago

Quintessence, 241-282 1985

7 Anhang

7.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei PD Dr. med. dent. André Büchter für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit, für die Unterstützung und Anregung bei der Bearbeitung dieser Untersuchung bedanken.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Hämatoxylin-Eosin Färbung (keine Radiatio)	31
Abbildung 2	Hämatoxylin-Eosin Färbung (keine Radiatio)	31
Abbildung 3	Hämatoxylin-Eosin Färbung (keine Radiatio)	32
Abbildung 4	Hämatoxylin-Eosin Färbung (keine Radiatio)	32
Abbildung 5	Immunhistologie (keine Radiatio)	33
Abbildung 6	Hämatoxylin-Eosin Färbung (30-45 Gy)	33
Abbildung 7	Hämatoxylin-Eosin Färbung (30-45 Gy)	34
Abbildung 8	Immunhistologie (30-45 Gy)	35
Abbildung 9	Immunhistologie (30-45 Gy)	35
Abbildung 10	Immunhistologie (30-45 Gy)	36
Abbildung 11	Immunhistologie (30-45 Gy)	36
Abbildung 12	Immunhistologie (30-45 Gy)	37
Abbildung 13	Hämatoxylin-Eosin Färbung (60 Gy)	38
Abbildung 14	Hämatoxylin-Eosin Färbung (60 Gy)	38
Abbildung 15	Hämatoxylin-Eosin Färbung (60 Gy)	39
Abbildung 16	Hämatoxylin-Eosin Färbung (60 Gy)	39
Abbildung 17	Hämatoxylin-Eosin Färbung (60 Gy)	40
Abbildung 18	Immunhistologie (60 Gy)	40
Abbildung 19	Immunhistologie (60 Gy)	41
Abbildung 20	Box-Plot zur Darstellung des Osteoidanteil	43
Abbildung 21	Box-Plot zur Darstellung der Osteozytenanzahl	45
Abbildung 22	Box-Plot zur Darstellung der Gefäßanzahl	47

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Tabelle der Osteoidrate in Prozent	42
Tabelle 2.	Tabelle der Osteozytenanzahl	44
Tabelle 3.	Tabelle der Gefäßanzahl	46

8 Lebenslauf