

Früh- und Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie

Michael Bornstein, Andreas Filippi, Daniel Buser
Klinik für Oralchirurgie, Zahnmedizinische Kliniken
der Universität Bern

Schlüsselwörter: Strahlentherapie, Mukositis,
radiogene Karies, Osteoradionekrose

Korrespondenzadresse:
Dr. Michael Bornstein
Klinik für Oralchirurgie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
Tel. 031/632 25 63, Fax 031/632 98 84

Die Strahlentherapie ist ein etabliertes Verfahren zur Therapie von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, das kurativ, adjuvant oder palliativ eingesetzt wird. Bei der Radiotherapie kommt es neben dem therapeutischen Effekt auf die neoplastischen Zellen immer wieder zu unerwünschten Wirkungen an den verschiedenen Geweben der Mundhöhle. Bei den akuten Nebenwirkungen handelt es sich um strahleninduzierte Mukositis, Schädigung der sich im Strahlenfeld befindlichen Speicheldrüsen, orale Infekte und Störungen des Geschmackssinns. Die Spätfolgen einer Radiotherapie können ein gestörtes Wachstum bei Kindern, die radiogene Karies, parodontale Erkrankungen, Trismus und die Osteoradionekrose sein. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der neueren Literatur die Früh- und Spätfolgen der Strahlentherapie auf die Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle aufzuzeigen, wobei vor allem auf die Pathogenese und klinischen Aspekte eingegangen wird.

(Texte français voir page 69)

Einleitung

Die Radiotherapie ist ein etabliertes onkologisches Therapieverfahren bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, das entweder isoliert oder in Kombination mit chirurgischen Massnahmen und/oder Chemotherapeutika kurativ, adjuvant oder palliativ eingesetzt wird. Die Wirkung der Strahlung soll dabei die neoplastischen Zellen selektiv zerstören und das normale Gewebe schonen. In der Praxis aber wird eine solch idealisierte Wirkung nicht erzielt; es gibt immer unerwünschte Nebenwirkungen im gesunden Gewebe. Was die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich zusätzlich erschwert, ist die Komplexität dieser Region mit ihren unterschiedlich strahlensensiblen Strukturen. Auf einen Zusammenhang zwischen der Radiotherapie und den unterschiedlichen Veränderungen in der Kopf-Hals-Region, die schliesslich zu Weich- und Hartgewebepathologien führen, wurde bereits vor 80 Jahren hingewiesen (REGAUD 1922, DEL REGATO 1939).

Die folgenden Gewebe werden auf Grund ihrer unterschiedlichen Strahlensensibilität gesondert diskutiert, wobei sowohl auf die akuten als auch auf die späten Nebenwirkungen eingegangen wird: Schleimhaut mit subkutanem Bindegewebe, Muskulatur, Speicheldrüsen, Zähne, Parodont, Knochen und Knorpel.

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten der Strahlentherapie: die externe Radiotherapie, bei der die Strahlung von ausserhalb des Körpers auf den Tumor gerichtet wird, und die interne bzw. interstitielle Therapie, bei der radionuklidhaltige Nadeln ins Gewebe implantiert werden, beispielsweise radioaktives Gold (HENK & LANGDON 1995). Die Rezidivrate bei Karzinomen der Zunge und des Mundbodens beträgt bei der interstitiellen Therapie 26% gegenüber 41% mit der externen Methode (WALLNER et al. 1986). Dennoch ist die externe Radiotherapie die gebräuchlichste Behandlungsform, was unter anderem am nicht ganz gefahrlosen Umgang mit radioaktivem Material und der Komplexität der interstitiellen Methode liegt.

Die Gesamtdosis einer Strahlentherapie der meisten Malignome im Kopf-Hals-Bereich liegt zw. 50–70 Gray (Gy; ersetzt die alte Bezeichnung Rad als Einheit der Energiedosis). Wichtig für den Effekt einer Strahlentherapie am Tumor und den umgebenden Normalgeweben ist die zeitliche Aufteilung der verordneten Gesamtdosis, die so genannte Fraktionierung. Die meisten klinischen Erfahrungen wurden mit der konventionellen Fraktionierung, d.h. 1,8–2,0 Gy pro Fraktion an 5 Bestrahlungstagen pro Woche, gewonnen. Die akuten Reaktionen sind so auch bei grossvolumiger Bestrahlung meist noch tolerabel. Andererseits werden die Gesamtbehandlungszeiten nicht unnötig ausgedehnt. Weiterhin sind die Dosen pro Fraktion ausreichend klein, um die Unterschiede in der Erholungskapazität zwischen Tumoren und spät reagierenden Normalgeweben zu nutzen (SACK et al. 1996).

Akute Nebenwirkungen während der Strahlentherapie

Mukosa

Die strahleninduzierte Mukositis der Mundschleimhaut ist eine der häufigsten akuten Nebenwirkungen bei der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich. Nicht selten erzwingt die Schwere der Reaktion eine Unterbrechung der Behandlung für zwei bis vier Wochen (VAN DER SCHEUREN et al. 1990). In einer neueren Analyse (HERRMANN et al. 1994) war die Schleimhautreaktion mit 86% bei weitem der häufigste Auslöser für Behandlungspausen, da die Schmerzen für die Patienten so intensiv werden, dass die Zahnpflege kaum mehr durchführbar ist und die Nahrungsaufnahme in fester als auch in flüssiger Form unmöglich wird. Eine schwer ausgeprägte Mukositis kann den Therapieplan gar so stören, dass es erneut zu einer Proliferation von Tumorstammzellen kommt, die in der Folge die Heilungsaussichten deutlich verringern kann.

Die akuten Reaktionen der Mukosa resultieren aus einem strahlungsbedingten Zelltod im Stratum basale. Da diese Zellen zwei Wochen für ihre Maturation benötigen, entspricht die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem Auftreten sichtbarer Schleimhautveränderungen eben dieser Zeitspanne (COOPER et al. 1995). Bei einer Fraktionierung von fünfmal 2 Gy wöchentlich entwickelt sich nach ca. 12 Tagen ein Erythem. Einige Tage später erkennt man kleine weisse oder gelbliche Flecken in der geröteten Schleimhaut, die in der dritten Woche eine Tendenz zur Konfluation zeigen (SINGH et al. 1996) (Abb. 1). Histopathologisch liegt diesem Phänomen eine Vasodilatation der Gefässe in der Lamina propria bzw. Submukosa der Schleimhaut zu Grunde, was zu einem erhöhten Austritt von Fibrin führt (LAW 1981). Wird über einen kurzen Zeitraum eine hohe Dosis verabreicht, wird das klinische Bild von einer ulzerierten Fläche geprägt, die von einer dicken fibrinösen Membran bedeckt ist. Das Ausmass dieser akuten entzündlichen Veränderungen ist von der Höhe der Einzeldosis und der Grösse der bestrahlten Fläche unmittelbar abhängig. Deshalb wird bei grösseren Feldern die Reduzierung der Einzeldosis auf 1,8 Gy vom Beginn der Bestrahlungsserie an empfohlen. Eine Einzeldosis von 2 Gy ist nur bei reduzierten Feldgrössen sinnvoll (SACK 1996). Neben der Gesamtdosis, der Fraktionierungsart und der Fläche des bestrahlten Gewebes wird der Schweregrad einer strahlenbedingten Mukositis auch von weiteren Faktoren beeinflusst. So tragen Rauchen (RUGG et al. 1990), Kollagenosen (FLECK et al. 1989) und auch eine HIV-Infektion (RODRIGUEZ et al. 1989) zu einer schwereren Mukositisform bei. Nach Beendigung einer Strahlentherapie mit konventioneller



Abb. 1 Strahleninduzierte Mukositis im Oberkiefer mit grossflächigem Erythem und Fibrinausscheidungen, die Tendenz zur Konfluation zeigen.

Fig. 1 Mucosite après radiothérapie (ou radiomucite) dans le maxillaire supérieur, caractérisée par un érythème étendu et des dépôts de fibrine qui ont tendance à confluer.

Fraktionierung heilt die Schleimhaut bei den meisten Patienten nach 2–3 Wochen vollständig ab. Nur selten kommt es zu Langzeitschäden wie chronischen Ulzerationen und Nekrosen mit Exposition des darunterliegenden Knochens und/oder Weichgewebes (COOPER et al. 1995, PARULEKAR et al. 1998).

Da grundsätzlich alle Patienten bei einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich eine Form der Mukositis entwickeln, wurde immer wieder versucht, mit Indizes die Schleimhautveränderungen standardisiert zu erfassen, um so die lokalen Komplikationen der Malignomtherapie exakt zu dokumentieren und verschiedene Therapiearten vergleichen zu können. Eine genaue und reproduzierbare Evaluation der Mukositis ist wichtig bei der Patientenüberwachung während der Strahlentherapie, zur Dokumentation der Komplikationen der konventionellen Therapie und für eine kritische Auswertung alternativer Therapieansätze (PARULEKAR et al. 1998). Gebräuchliche Indizes sind die der World Health Organization (WHO 1979), der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Cox et al. 1995) und das von Rahn (RAHN et al. 1996) entwickelte Modell (Tab. I). Diese Indizes haben allesamt den Nachteil, dass bei den Schweregraden der Mukositis subjektive Kriterien des Patienten wie Schmerzempfindung oder die Möglichkeit, feste Nahrung zu konsumieren, berücksichtigt werden. Daher wurden für wissenschaftliche Zwecke Indizes entwickelt, bei denen nur objektive Parameter gewertet werden (SPIJEKERVET et al. 1988, VAN DER SCHEUREN et al. 1983) (Tab. I).

Speicheldrüsen

Die Xerostomie ist eine der wichtigsten Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, da sie zur Atrophie der oralen Mukosa, einem brennenden Gefühl, Schwierigkeiten beim Tragen von Prothesen, einer Verminderung des Geschmacksinns, zu Karies und oralen Infekten führen kann. Aus tierexperimentellen Untersuchungen und klinischen Resultaten lässt sich schliessen, dass die Schäden an den Speicheldrüsen durch Radiotherapie vor allem auf eine Zerstörung der serösen Drüsenbestandteile zurückzuführen sind; deutlich weniger betroffen sind muköse Zellen und Gangepithelien (KASHIMA et al. 1965, FAJARDO 1982, STEPHENS et al. 1986). Beim Menschen treten die histopathologischen Veränderungen 10–12 Wochen nach Beginn der fraktionierten Radiotherapie auf und bestehen

Tab. 1 Vergleich häufig verwendeter Indizes zur Erfassung der Mukositis

Quelle	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
WHO 1979	Keine Veränderung	Misempfindung, Erythem	Erythem, Ulzeration; kann feste Nahrung essen	Ulzeration; kann nur flüssige Nahrung essen	Kann sich nicht per os ernähren
RAHN et al. 1996	Keine Mukositis	Erythem, Wundgefühl	Erythem, Ulzeration, feste Kost möglich	Erythem, Ulzeration, nur flüssige Kost möglich	Erythem, Ulzeration, keine orale Nahrungsaufnahme möglich
RTOG (COX et al. 1995)	Keine Veränderung	Leichte Schmerzempfindlichkeit, benötigt keine Analgetika	Fleckige Mukositis, evtl. Schmerzen, die Analgetika erfordern	Konfluierende fibrinöse Mukositis, evtl. Schmerzen, die Narkotika erfordern	Ulzeration, Hämorrhagie oder Nekrose
VAN DER SCHEUREN et al. 1983	Nihil	Leichtes Erythem	Deutliches Erythem	Fleckige Mukositis	Konfluierende Mukositis (> 0,5 cm)
SPIJEKERVET et al. 1988	Nihil	Weissliche Verfärbung	Erythem	Pseudomembranen	Ulzerationen

bei Totaldosen von 50–70 Gy vor allem aus einem Verlust der serösen Azini, einer Distorsion oder Dilatation der Speicheldrüsengänge, einer Aggregation von Plasmazellen und Lymphozyten sowie einer milden Fibrose.

Zu vorübergehender Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Speicheldrüsen kann es innerhalb von Stunden nach der ersten Dosis der fraktionierten Strahlentherapie kommen. Eine Verminderung der Speichelflussrate wurde bereits 24 Stunden nach Applikation einer Einzeldosis von 2,25 Gy nachgewiesen (MIRA et al. 1981). Ein 50%iger Rückgang des stimulierten Speichels wurde nach der ersten Woche der Radiotherapie beschrieben (DREIZEN et al. 1976, ENEROTH et al. 1972, FRANZEN et al. 1992). Der Speichelfluss nimmt im Laufe der Behandlung ständig ab und ist – in Abhängigkeit vom Strahlenfeld – nach 6–8 Wochen kaum noch messbar. Der Speichel ist deutlich visköser, weist einen niedrigeren pH-Wert auf, enthält höhere Konzentrationen an Natrium, Chlorid, Kalzium, Magnesium und Proteinen, auf der anderen Seite aber weniger Bikarbonat und IgA (FRANZEN et al. 1992, MARKS et al. 1981). Die Xerostomie persistiert über mehrere Monate bis Jahre und ist zu einem gewissen Grad reversibel, was aber im Wesentlichen von der Ausdehnung des Strahlenfeldes und der darin befindlichen Speicheldrüsen sowie der totalen Strahlendosis abhängt.

Orale Infekte

Eine Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich kann durch eine radiogene Schädigung des Speicheldrüsenparenchyms und daraus resultierender Xerostomie zur Zunahme der kariogenen Bakterien führen, vor allem *Streptococcus mutans* und Laktobazillen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung stellt aber der Befall durch *Candida albicans* dar (ROSSIE et al. 1987, SILVERMAN et al. 1984). Als wichtigster prädisponierender Faktor für eine Kolonisierung mit *Candida albicans* wird die durch die Strahlentherapie hervorgerufene Hyposalivation angesehen (COOPER et al. 1995, EPSTEIN et al. 1996). Die orale Candidiasis kommt dabei in unterschiedlichen klinischen Formen vor: als pseudomembranöse (Abb. 2), chronisch-hyperplastische und erythematöse Form, aber auch als Cheilitis angularis (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 1989). Studien zeigen, dass bis zu einem Drittel der Patienten während bzw. nach der Radiotherapie eine Candidiasis entwickeln (WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY

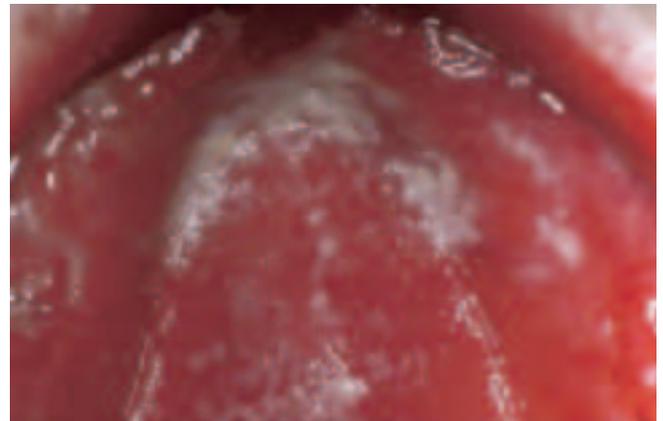


Abb. 2 Ausgeprägte pseudomembranöse Form der oralen Candidiasis im Oberkiefer kurz nach Beginn der Strahlentherapie.

Fig. 2 Variété pseudomembraneuse typique de la candidose buccale dans le maxillaire supérieur, apparue peu de temps après le début de la radiothérapie.

FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 1993). In einer neueren Arbeit wurde bei 17,4% der bestrahlten Patienten (n=46) eine klinisch manifeste Candidiasis nachgewiesen (RAMIREZ-AMADOR et al. 1997).

Viele verschiedene Stimuli wie emotionaler Stress, Menstruation, Fieber, ultraviolette Strahlung oder Immunsuppression reaktivieren latente Herpes simplex Viren (HSV), was das bekannte bläschenförmige Exanthem (Herpes labialis) verursacht. Die Rolle der Strahlentherapie für solche Rezidive konnte bis heute nicht abschliessend geklärt werden. In Studien (BUBLEY et al. 1989, REDDING et al. 1990) konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich und einer Reaktivierung latenter HSV hergestellt werden, so dass eine prophylaktische Gabe von Acyclovir bei HSV-seropositiven Patienten als nicht indiziert erscheint. In einer neuen Arbeit (OAKLEY et al. 1997) wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, anhand prospektiver Studien mehr über das Verhalten des HSV bei Patienten zu erfahren, die sich einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich unterziehen.

Geschmackssinn

Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt werden, leiden meist unter einer Störung (Hypogeusie bzw. Dysgeusie) oder gar einem vollständigen Verlust des Geschmackssinns (Ageusie) (CONGER 1973, SILVERMAN et al. 1983). Dieses Phänomen wird durch eine direkte Zerstörung der Geschmacksknospen und/oder deren innervierenden Nervenfasern verursacht (CONGER & WELLS 1969). An tiereperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei einer Dosis von 20 Gy ca. 20–30% der Zellen einer solchen Geschmacksknospe nekrotisch werden können (MOSSMAN 1986). Innerhalb von vier Monaten nach der Therapie regenerieren diese Zellen in den meisten Fällen. Der genaue Mechanismus des Geschmackssinnverlustes ist jedoch derzeit noch nicht sicher erforscht. Im Speziellen gilt es, die Rolle der Xerostomie in der Pathogenese darzustellen, da der Speichel eine wichtige Vermittlerfunktion für die Geschmacksempfindung durch Umspülen der Geschmacksknospen hat (SINGH et al. 1996).

Spätfolgen nach der Strahlentherapie

Gestörtes Wachstum und Entwicklung

Bei Kindern, die auf Grund von Malignomen bestrahlt werden, entstehen durch ihr aktives Wachstum multiple Probleme in der weiteren Entwicklung der orofazialen Hart- und Weichgewebe. So kann es zu Asymmetrien im Gesichtsbereich, Trismus und einer grossen Anzahl dentaler Anomalien wie verzögertem Zahndurchbruch, missgebildeten Kronen und Wurzeln etc. kommen (CARL & WOOD 1980, DURY et al. 1984, DAHLLÖF et al. 1994). Das grösste Risiko für ein gestörtes kraniofaziales Wachstum besteht bei Kindern unter fünf Jahren, die eine unilaterale Strahlentherapie erhalten. Dies kann zu einem asymmetrischen Wachstum des Schädels und schweren Knochendeformitäten führen, was einen rekonstruktiv-chirurgischen Eingriff nötig macht (DAHLLÖF 1998).

Zähne

Werden Zähne während ihrer Entwicklung ionisierender Strahlung ausgesetzt, so kommt es je nach applizierter Dosis und dem Entwicklungsstand der betroffenen Zähne zu irreversiblen Schäden wie Zahnkeimzerstörung, Kronenverstümmelungen, Schmelzdysplasien, Mikrodontie, Arretierung der Wurzelbildung und somit weit offenen Foramina apicalia (BURKE & FRAME 1979, CARL & WOOD 1980, SONIS et al. 1990).

Erwachsene, die über Jahre keine Kariesaktivität zeigten, entwickeln kurze Zeit nach dem Einsetzen der Radiotherapie schwerste Karies, die sog. Strahlenkaries bzw. radiogene Karies («radiation caries»). Typischerweise sind die zervikalen Areale entlang des Gingivalrandes am häufigsten betroffen (Abb. 3). Die Strahlenkaries entwickelt sich sowohl über eine direkte als auch über eine indirekte Strahlenwirkung. Indirekt entsteht sie durch Veränderungen des Speichels, wenn die Speicheldrüsen im Strahlenfeld liegen (FRANK et al. 1965), was einen Speichel-mangel und Veränderungen in dessen chemischer Zusammensetzung bewirkt (DREIZEN et al. 1976, SHANNON et al. 1977, MOSSMAN et al. 1982, COWMAN et al. 1983). Diese Speicheldrüsen-schädigung führt zu einem Shift der oralen Mikroflora hin zu azidogenen und äusserst kariogenen Bakterien (BROWN et al. 1975). Die Xerostomie erschwert zudem die physiologische Selbstreinigung, und die Zahnpflege ist infolge der Strahlenmukositis oft schmerzhaft und daher schwer durchzuführen (FILIPPI & GEIGER 1992). Eine nicht zu unterschätzende



Abb. 3 Radiogene Karies im Unterkiefer, die zervikalen Zahnanteile sind am schwersten betroffen.

Fig. 3 Caries post-radiothérapie dans le maxillaire inférieur; les zones cervicales sont particulièrement touchées.

Rolle bei der Kariogenese spielen auch der reduzierte Gesundheitszustand und die mangelnde Kooperationsbereitschaft des Patienten. Der überwiegende Anteil der Betroffenen besteht aus starken Rauchern und Alkoholikern mit vernachlässigter Mundhygiene (WAGNER et al. 1986).

Die direkte Strahlenwirkung zeigt sich an der Schmelz-Dentin-Grenze, wo es durch eine Degeneration der Odontoblastenfortsätze zu einer Obliteration der Dentinkanälchen kommt (GRÖTZ et al. 1997). Diese Verminderung der Stoffwechselleistung wirkt sich auf die nutritive Situation des grenznahen Dentins und Schmelzes aus und kann der Grund für den klinisch geläufigen Befund der unterminierenden Zerstörung mit häufigem Verlust ganzer, deckender Schmelzanteile sein (ANNEROOTH et al. 1985). Zusätzlich konnten signifikante mikromorphometrische Unterschiede im Demineralisierungsverhalten des bestrahlten Schmelzes gezeigt werden. Offensichtlich ist der Schmelz nach der Bestrahlung für einen Säureangriff weniger resistent (GRÖTZ et al. 1998).

Parodontale Erkrankungen

Die Radiotherapie verursacht üblicherweise vorübergehende parodontale Veränderungen, vor allem gingivale Blutung und Ulzerationen (SINGH et al. 1996) (Abb. 4). Zudem wird das Parodont durch eine Reduktion der Vaskularisation, eine Verminderung der Remodellierungsaktivität und eine vermehrte Plaqueakkumulation auf Grund der Xerostomie anfälliger auf Infekte (WRIGHT 1987). Eine aktive Parodontitis kann in Einzelfällen zu einer Osteoradionekrose führen, da das betroffene Parodont eine mögliche Infektionspforte zum darunterliegenden bestrahlten Knochen darstellt (MURRAY et al. 1980).

Trismus

Ein Trismus kann sich 3–6 Monate nach einer Radiotherapie entwickeln (ICHIMURA & TANAKA 1993), wobei es zu einer progressiven Endarteriitis der betroffenen Gewebe mit einer Reduktion der Vaskularisierung kommt, was letztlich zu einer Narbenbildung und Fibrose der Kaumuskelatur führt. Diese Komplikation ist vor allem bei Nasopharynx-tumoren relativ häufig, da dort die Kiefergelenke bei der Radiotherapie fast immer im Strahlenfeld liegen (SACK 1996). Wird die Dosis auf die Kiefergelenke und die Mm. pterygoidei erhöht, verringert sich die Mundöffnung kontinuierlich. Bei der Entstehung eines strahlenbedingten Trismus scheinen die Mm. pterygoidei die



Abb. 4 Ausgedehnte parodontale Läsion Zahn 42 nach Strahlentherapie.

Fig. 4 Lésion parodontale étendue sur la 42 après radiothérapie.

Hauptfaktoren zu sein, da es häufig möglich ist, die Kiefergelenke aus dem Strahlenfeld zu nehmen, nicht aber die Mm. pterygoidei (GOLDSTEIN et al. 1999). Wichtig ist, dass ein solcher Trismus klinisch immer von einer Kieferklemme auf Grund einer Invasion des Malignoms in den M. pterygoideus medialis und M. masseter abgegrenzt wird (LANGDON 1995).

Osteoradionekrose

Bei der Osteoradionekrose besteht durch nicht oder kaum mehr vorhandene Reparationsmechanismen eine erhöhte Infektionsgefährdung des aktiv geschädigten Knochens. Die Ursachen liegen in einer radiogenen Gefäßschädigung, die über Endarteriitis, Hyalinisierung und Thrombosierung zur Gefäßfibrose führt (MARX 1983, WANGERIN et al. 1986). Kommt es demnach während und nach der Strahlentherapie zu einer Infektion durch eine lokale Eintrittspforte über operative Eingriffe, Extraktionen (FILIPPI 1994), apikale und marginale Parodontitiden oder Prothesendruckstellen (FILIPPI 1993) (Abb. 5), kann dies zu nicht heilenden Wunden führen. Die Infektion greift auf den vorgeschädigten Knochen über und kann sich dort ungehindert ausbreiten.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen pathologischen Zuständen, für die der Begriff Osteoradionekrose gebraucht wird (GUTTENBERG 1974, THIEL 1989):



Abb. 5 Infizierte Osteoradionekrose regio 43 durch Interimsprothese (Druckstelle).

Fig. 5 Ostéoradionécrose surinfectée dans la région de la 43; la lésion était causée par une prothèse provisoire (décubitus).



Abb. 6 Situation ein Jahr nach Osteotomie 38 nach Strahlentherapie der Mandibula: Extraorale Fistel einer Osteoradionekrose.

Fig. 6 Situation un an après ostéotomie de la 38 et après radiothérapie dans la région de la mandibule: fistule extra-orale causée par une ostéoradionécrose.

1. *Aseptische Osteoradionekrose*: Klinisch zeichnet sich diese Form dadurch aus, dass der kaum mehr vaskularisierte Knochen für lange Zeit ohne Symptome in situ bleibt.

2. *Septische Osteoradionekrose*: Es kommt zusätzlich zu einer Infektion des Knochens, was im Gegensatz zur Osteomyelitis acuta häufig auffallend beschwerdefrei ist. Klinisch zeigen sich bei den Patienten Schleimhautulzerationen mit Kraterbildung, intra- und (seltener) extraorale Expositionen des devitalisierten Knochens (Abb. 6) sowie pathologische Frakturen (vgl. Abb. 7, 8) oder Abszedierung. Radiologisch imponiert eine mehr oder weniger ausgedehnte, unscharf begrenzte, mottenfrassähnliche Osteolyse des entsprechenden Knochenabschnittes.

In der Literatur variiert die Inzidenz der Osteoradionekrose zwischen 0,8%–22% nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich (BEUMER et al. 1972, BEDWINEK et al. 1976, KUTZNER et al. 1978, MURRAY et al. 1980, MORRISH et al. 1981, COFFIN 1983, KUMAR et al. 1992) (Tab. II). Das Risiko nimmt mit höherer Strahlendosis und vor allem nach Zahnentfernungen beträchtlich zu (EMAMI et al. 1991). Die Mandibula ist deutlich häufiger betroffen als die Maxilla. In einer aktuellen Übersichtsarbeit (PERRIER & MOELLER 1994) betrug das Verhältnis der Häufigkeit einer Osteoradionekrose zwischen Mandibula und Maxilla 24:1,



Abb. 7 Radiologische Situation vor Strahlentherapie (OPG).

Fig. 7 Situation radiologique avant la radiothérapie (OPG).

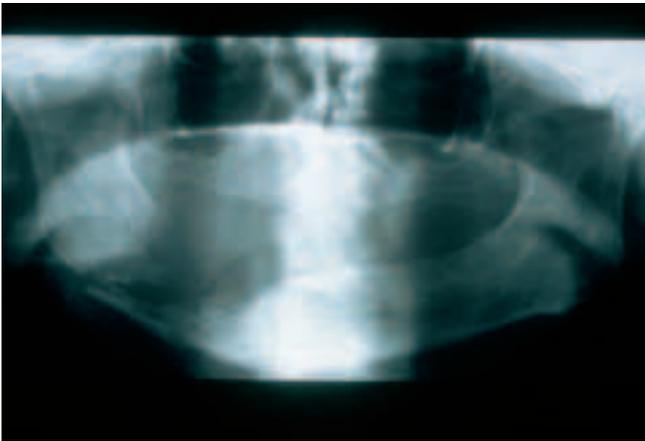


Abb. 8 Situation nach Strahlentherapie: Osteoradionekrose regio 46–48 mit pathologischer Fraktur (OPG).

Fig. 8 Situation radiologique après la radiothérapie: ostéoradionécrose dans la région 46–48 ayant entraîné une fracture pathologique (OPG).

was an den fehlenden Kollateralfässen, der dichteren Knochenstruktur und der daraus resultierenden schlechteren Vaskularisierung des Unterkiefers liegt.

Schlussfolgerungen

Die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich hat verschiedenste Auswirkungen auf die Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle. Innerhalb weniger Wochen manifestieren sich akute Strahlenfolgen wie die Mukositis in ihren unterschiedlichen

Schweregraden, die Xerostomie, orale Infektionen, wobei die Candidiasis den häufigsten Infekt darstellt, und die Beeinträchtigung des Geschmackssinnes. Als Spätfolgen werden die Strahlenkaries, der Trismus und insbesondere die Osteoradionekrose gefürchtet.

Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich werden also zusätzlich zu den physischen und psychischen Belastungen durch ihre Erkrankung mit bestrahlungsbedingten Nebenwirkungen konfrontiert, die teilweise lebenslang bestehen bleiben können. Die Prävention und Therapie kurzfristig und spät eintretender Nebenwirkungen einer Radiotherapie sind daher zentrale Punkte bei der Behandlung von Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches. Um den Patienten optimal zu begleiten, sollte ein interdisziplinäres Team zur Verfügung stehen. Dieses besteht aus einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt und/oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, einem Radioonkologen und einem Zahnarzt. Die Beteiligung eines Zahnarztes ist bei der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich eine *Conditio sine qua non*, da nur so der Entstehung schwerer Nebenwirkungen wie der Osteoradionekrose vorgebeugt werden kann (SONIS & KUNZ 1988).

Literatur

- ANNEROOTH G, HOLM L E, KARLSON G: The effect of radiation on teeth. A clinical, histologic and microradiographic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 14: 269–274 (1985)
- BEDWINEK J M, SHUKOVSKY L J, FLETCHER G H, DALEY T E: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 119: 665–667 (1976)
- BEUMER J S, SILVERMAN S, BENAK S B: Hard and soft tissue necrosis following radiation therapy for oral cancer. *J Prosth Dent* 36: 640–644 (1972)
- BROWN L R, DREIZEN S, HANDLER S H, JOHNSTON D A: Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 54: 740–750 (1975)
- BUBLEY G J, CHAPMAN B, CHAPMAN S, CRUMPACKER C, SCHNIPPER L: Effect of acyclovir on radiation and chemotherapy induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 862–865 (1989)
- BURKE F J, FRAME J W: The effect of irradiation on developing teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 47: 11–13 (1979)
- CARL W, WOOD R: Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone. *J Am Dent Assoc* 101: 646–648 (1980)
- COFFIN F: The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol* 56: 851–857 (1983)
- CONGER A D, WELLS M A: Radiation and aging effects on taste structure and function. *Radiat Res* 37: 31–49 (1969)

Tab. II Inzidenz der Osteoradionekrose bei Patienten mit Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

Studie	Patientenzahl	Gesamtdosis (in Gy)	Osteoradionekrosen
BEUMER et al. 1972	278	50–70	10 (4%)
BEDWINEK et al. 1976	381	60–75	54 (14%)
COFFIN 1983	2853	60–70	22 (0,8 %)
KUMAR et al. 1992	1140	60–70	14 (1,2%)
KUTZNER et al. 1978	628	62–80	17 (2,7%)
MORRISH et al. 1981	100	50–75	22 (22%)
MURRAY et al. 1980	397	40–80	77 (19%)

- CONGER A D: Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiat Res* 53: 338–347 (1973)
- COOPER J S, FU K, MARKS J, SILVERMAN S: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1141–1164 (1995)
- COWMAN R A, BARON S S, GLASSMANN A H, DAVIS M E, STROBERG A M: Changes in protein composition of saliva from radiation-induced xerostomia patients and its effect on growth by oral streptococci. *J Dent Res* 62: 336–340 (1983)
- COX J D, STETZ J, PAJAK T F: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341–1346 (1995)
- DAHLLÖF G, KREKMANOVA L, KOPP S, BORGSTRÖM B, RINGDEN O: Craniomandibular dysfunction in children treated with total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Acta Odontol Scand* 52: 99–105 (1994)
- DAHLLÖF G: Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. *Acta Odontol Scand* 56: 378–382 (1998)
- DEL REGATO J A: Dental lesions observed after roentgen therapy in cancer of the buccal cavity, pharynx or larynx. *Am J Roentgenol* 42: 404–410 (1939)
- DREIZEN S, BROWN L R, HANDLER S, LEVY B M: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 38: 273–278 (1976)
- DURY D C, ROBERTS N W, MISER J S, FOLIO J: Dental root agenesis secondary to irradiation therapy in a case of rhabdomyosarcoma of the middle ear. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 595–599 (1984)
- EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, COIA L, GOTTEIN M, MUNZENRIDER J E, SHANK B, SOLIN L J, WESSON M: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109–122 (1991)
- ENEROTH C M, HENRIKSON C O, JAKOBSSON P A: Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 30: 1147–1153 (1972)
- EPSTEIN J B, RANSIER A, LUNN R, CHIN E, JACOBSON J J, LE N, REECE D: Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 81: 291–296 (1996)
- FAJARDO L F: Salivary glands and pancreas. In: *Pathology of radiation injury*. Masson Publishing, New York, pp 77–87 (1982)
- FILIPPI A, GEIGER G: Umfangreiche Zerstörung der Zahnhartsubstanzen am kariesfreien Gebiss bei bestrahlten Patienten. *Quintessenz* 43: 595–600 (1992)
- FILIPPI A: Osteoradionekrose des Kieferknochens durch Prothesendruckstellen. *Quintessenz* 44: 963–967 (1993)
- FILIPPI A: Komplikationen nach Zahnentfernung im bestrahlten Kieferknochen. *Quintessenz* 45: 1199–1206 (1994)
- FLECK R, MCNEESE M D, ELLERBROEK N A, HUNTER T A, HOLMES F A: Consequences of breast irradiation in patients with preexisting collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 829–833 (1989)
- FRANK R M, HERDLY J, PHILIPPE E: Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 70: 868–883 (1965)
- FRANZEN L, FUNEGARD U, ERICSON T, HENRIKSSON R: Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* 28: 457–462 (1992)
- GOLDSTEIN M, MAXYMIW W G, CUMMINGS B J, WOOD R E: The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: A prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 365–373 (1999)
- GRÖTZ K A, DUSCHNER H, WAGNER W: Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM): Histotomographie veränderter Zahnhartgewebe bei pathologischer Mundhöhlenökologie. *Mund Kiefer GesichtsChir* 1: 39–43 (1997)
- GRÖTZ K A, DUSCHNER H, KUTZNER J, THELEN M, WAGNER W: Histotomographische Untersuchung zur Frage direkt radiogener Schmelzveränderungen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2: 85–90 (1998)
- GUTTENBERG S A: Osteoradionecrosis of the jaw. *Am J Surg* 127: 326–332 (1974)
- HENK J M, LANGDON J D: Radiotherapy. In: *LANGDON J D, HENK J M: Malignant tumors of the mouth, jaws and salivary glands*. Edward Arnold, London, pp 102–122 (1995)
- HERRMANN T, JACUBEK A, TROTT K R: The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 170: 545–549 (1994)
- ICHIMURA K, TANAKA T: Trismus in patients with malignant tumors in the head and neck. *J Craniomandib Prac* 107: 1017–1020 (1993)
- KASHIMA H K, KIRKHAM W R, ANDREWS J R: Postirradiation sialoadenitis. *Am J Roentgen Radiat Ther Nucl Med* 94: 271–291 (1965)
- KUMAR H S, BIHANI V, KUMAR V, CHAUDHARY R K, KUMAR L, PUNIA D P: Osteoradionecrosis of mandible in patients treated with definitive radiotherapy for carcinomas of oral cavity and oropharynx. A retrospective study. *Indian J Dent Res* 3: 47–50 (1992)
- KUTZNER J, HEINRICH H G, DRAF W: Osteoradionecrosis resulting from cobalt-60 therapy for head and neck tumors. *HNO* 26: 253–257 (1978)
- LANGDON J D: Clinical presentation and diagnosis of oral cancer. In: *LANGDON J D, HENK J M: Malignant tumors of the mouth, jaws and salivary glands*. Edward Arnold, London, pp 49–59 (1995)
- LAW M P: Radiation induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues. *Adv Radiat Biol* 9: 37–73 (1981)
- MARKS J E, DAVIS C C, GOTTSMAN V L, PURDY J E, LEE F: The effects of radiation on parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1013–1019 (1981)
- MARX R E: Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 283–288 (1983)
- MIRA J G, WESCOTT W B, STARCKE E N, SHANNON I L: Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 535–541 (1981)
- MORRISH R B, CHAN E, SILVERMAN S JR, MEYER J, FU K K, GREENSPAN D: Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 47: 1980–1983 (1981)
- MOSSMAN K L: Gustatory tissue injury in man: Radiation dose response relationships and mechanisms of taste loss. *Br J Cancer* 53 (Suppl VII): 9–11 (1986)
- MOSSMAN K L, SHATZMAN A, CHENCHARICK J: Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 991–997 (1982)
- MURRAY C G, HERSON J, DALY T E, ZIMMERMAN S: Radiation necrosis of the mandible: A 10-year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 543–548 (1980)
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: National Institutes of Health consensus development conference statement: Oral complications of cancer therapies: Diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Dent Assoc* 119: 179–183 (1989)
- OAKLEY C, EPSTEIN J B, SHERLOCK C H: Reactivation of oral her-

- pes simplex virus: implications for clinical management of herpes simplex virus recurrence during radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84: 272–278 (1997)
- PARULEKAR W, MACKENZIE R, BJARNASON G, JORDAN R C K: Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 34: 63–71 (1998)
- PERRIER M, MOELLER P: L'ostéoradionécrose: Une revue de la littérature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 104: 271–277 (1994)
- RAHN R, ADAMIETZ I A, BÖTTCHER H D, REIMER K, FLEISCHER W: PVD-Jod-Lösung zur Mukositis-Prophylaxe bei therapeutischer Bestrahlung. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 20: 137–139 (1996)
- RAMIREZ-AMADOR V, SILVERMAN S JR, MAYER P, TYLER M, QUIVEY J: Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 84: 149–153 (1997)
- REDDING S, LUCE E, BOREN M: Oral herpes simplex virus infection in patients receiving head and neck radiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 578–580 (1990)
- REGAUD C: Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. *Comp Rend Soc Biol (Paris)* 87: 629–632 (1922)
- RODRIGUEZ R, FONTANESI J, MEYER J L, VEATH J, ROUNSAVILLE M, VOGT P: Normal-tissue effects of irradiation for Kaposi's sarcoma/AIDS. In: VEATH J M, MEYER J L: Radiation Tolerance of Normal Tissues, Vol. 23. Karger, Basel, pp 150–159 (1989)
- ROSSIE K M, TAYLOR J, BECK F M, HODGSON S E, BLOZIS G G: Influence of radiation therapy on oral *Candida albicans* colonization: a quantitative assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 698–701 (1987)
- RUGG T, SAUNDERS M I, DISCHE S: Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Brit J Radiol* 63: 554–556 (1990)
- SACK H: Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches – Allgemeine Grundlagen. In: SCHERER E, SACK H: Strahlentherapie: Radiologische Onkologie. Springer, Berlin, pp 315–327 (1996)
- SACK H, QUAST U, STUSCHKE M: Behandlungsplanung. In: SCHERER E, SACK H: Strahlentherapie: Radiologische Onkologie. Springer, Berlin, pp 219–268 (1996)
- SHANNON I L, STARCKE E N, WESCOTT W B: Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 56: 693 (1977)
- SILVERMAN J E, WEBER C W, SILVERMAN S JR, COULTHARD S L, MANNING M R: Zinc supplementation and taste in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *J Oral Med* 38: 14–16 (1983)
- SILVERMAN S JR, LUANGJARMKORN L, GREENSPAN D: Occurrence of oral *Candida* in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Med* 39: 194–196 (1984)
- SINGH N, SCULLY C, JOYSTON-BECHAL S: Oral complications of cancer therapies: Prevention and management. *Clin Oncol* 8: 15–24 (1996)
- SONIS S, KUNZ A: Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with head and neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65: 19–22 (1988)
- SONIS A L, TARBELL N, VALACHOVIC R W, GELBER R, SCHWENN M, SALLAN S: Dentofacial development in longterm survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 66: 2645–2652 (1990)
- SPIJKERVET F K L, VAN SAENE H K F, PANDERS A K, VERMEY A, MEHTA D M: Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 18: 167–171 (1988)
- STEPHENS L C, ANG K K, SCHULTHEISS T E, KING G K, BROCK W A, PETERS L J: Target cell and mode of radiation injury in Rhesus salivary glands. *Radiother Oncol* 7: 165–174 (1986)
- THIEL H J: Die Osteoradionekrose Teil I: Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Risikofaktoren. *Radiobiol Radiother* 30: 397–413 (1989)
- VAN DER SCHEUREN E V D, VAN DEN BOGAERT W, ANG K K: Radiotherapy with multiple fractions per day. In: STEEL G G, ADAMS G E, PECKHAM M J. The Biologic Basis of Radiotherapy. Elsevier, Amsterdam, pp 195–210 (1983)
- VAN DER SCHEUREN E V D, VAN DEN BOGAERT W, VANUYTSEL L, VAN LIMBERGEN E: Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 301–311 (1990)
- WAGNER W, KUFFNER H D, HARTMANN U: Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztl Z* 41: 440–443 (1986)
- WALLNER P E, HANKS G E, KRAMER S, MCLEAN C T: Patterns of care study: analysis of outcome survey data – anterior two-thirds of tongue and floor of mouth. *Am J Clin Oncol* 9: 50–57 (1986)
- WANGERIN K, HOFFMEISTER B, RANDZIO G: Zahnärztliche Chirurgie im bestrahlten Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 41: 444–448 (1986)
- WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY: Chemoprophylaxis for candidosis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: A review of recommendations. *J Antimicrob Chemother* 32: 5–21 (1993)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Vol. 48, Offset publication, Geneva, pp 181–193 (1979)
- WRIGHT W E: Periodontium destruction associated with oncology therapy. Five case reports. *J Periodontol* 58: 559–563 (1987)