

# Gesichts- und Trigeminus- Schmerzen

(Teil 1+2)





# Gesichts- und Trigeminus-Schmerzen

„Silent inflammation“ im Kieferknochen als Ursache? (Teil 1) | Johann Lechner

**Die vorliegende Studie versucht, die mögliche ursächliche Rolle einer chronisch-subklinischen Entzündung im Kieferknochen bei Patienten mit atypischen Gesichtsschmerzen (AGS) und Trigeminusneuralgie (TRN) durch lokale Überexpression des Chemokins R/C/CCL5 (R/C) aufzuklären. Neurone enthalten Opioid-Rezeptoren, die Anti-Schmerz-Reaktionen vermitteln, sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Opioid-haltige Schmerzmittel sensibilisieren die Opioid-Rezeptoren und blockieren so die Weiterleitung von Schmerz. Pro-inflammatorische Chemokine wie R/C sensibilisieren  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren in sensorischen Neuronen. R/C interagiert mit Opioid-Rezeptoren und modifiziert eine nozizeptive Schmerzreaktion.**

## Einführung

Einführung Schmerz ist ein Markenzeichen der Entzündung. Vor allem chronische Schmerzen, die über die peripheren Gesichtsnerven vermittelt werden, sind eine Sensibilitätsstörung, die auf die Lebensqualität der Betroffenen starke und negative Auswirkungen hat.

Periphere Nerven sind die Quelle für nahezu alle Formen von neuropathischem Schmerz. Dieser ist ein komplexes Syndrom und kann auf verschiedenen peripheren Nervenschäden gründen, wie traumatische Nervenschäden,

Diabetes, Infektionen sowie Immunsystem- und Stoffwechsel-Erkrankungen [1].

Während seit Jahrzehnten eine neuronenzentrierte Erklärung für die Pathophysiologie der chronischen Schmerzen verwendet wurde, haben Studien die Aufmerksamkeit in Richtung einer neuroimmunologischen Interaktion verschoben.

Das Konzept einer perineuralen Kieferknochenentzündung, die Gesichtsschmerzen produziert oder induziert, ist eigentlich alt. Vielfältige oralchirurgische Eingriffe sind nach „tic douloureux“ empfohlen worden [2]. Diese Ansicht änderte sich im Jahr 1992, nachdem Bouquot 224 Gewebeprobe von Kiefer-Alveolarknochen bei Patienten mit atypischen Gesichtsschmerzen (AGS) und Trigeminusneuralgie (TRN) untersuchte. Alle Proben wiesen deutlich eine fettig-degenerative Osteolyse / Osteonekrose auf, und zwar bis zu einer Ausdehnung von mehreren Zentimetern, in Form retromolarer Hohlräume in der Spongiosa des Kieferknochens. Dies brachte Bouquot dazu, den Begriff „Neuralgie-Induzierende kavitätenbildende Osteonekrose (NICO)“ für dieses klinische Phänomen vorzuschlagen, das in Verbindung mit einer fettig-degenerativen Osteolyse / Osteonekrose in Kieferknochen (FDOK) steht [3].

Weitere Berichte in der zahnärztlichen Literatur legen nahe, dass eine operative Bereinigung dieser Kieferknochenläsionen eine wirksame Behandlung für die mit avaskulärer

und aseptischer FDOK verbundenen Schmerzen sein kann [4, 5].

Trotz dieser Berichte blieben bislang die zugrunde liegenden Auswirkungen einer FDOK auf AGS und TRN mit modernen Mitteln der Immunologie unerforscht. Es liegen keine Studien zu AGS und TRN vor, die untersuchen, ob Zytokine und Chemokine in den von Schmerz betroffenen Bereichen oder bei Schmerzsyndromen des Kieferknochens eine Rolle spielen.

Zur weiteren Klärung der angesprochenen Probleme entnahmen wir in unserer Klinik für Ganzheitliche Zahnmedizin bei 15 Patienten mit AGS und TRN Gewebeprobe aus FDOK-Arealen. Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren therapieresistente Schmerzen wie AGS / TNR und die lokale Diagnose einer FDOK in der schmerzhaften Kieferregion. Diese war von Neurologen, Schmerzspezialisten und anderen Ärzten gestellt worden. Weitere Einschlusskriterien waren das Vorhandensein eines zweidimensionalen Orthopantomogramms (2D-OPG) und einer dreidimensionalen digitalen Volumentomographie (3D-DVT), einer Röntgenaufnahme sowie einer zusätzlichen Messung der Knochendichte des Kieferknochens mit transalveolarer Ultraschalltechnologie (TAU) in den schmerzenden Bereichen. TAU ist ein nützliches Werkzeug, um FDOK-Areale [6, 7, 8] ergänzend zur Röntgendiagnostik zu identifizieren. Patienten, die wegen ihrer neuropathischen Beschwerden Medikamente einnahmen, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen. Die Patientengruppe hatte ein durchschnittliches Alter von 60 Jahren (SD = 13,2), das Geschlechterverhältnis war 14 : 1 (weiblich : männlich).

Eine Kontrollgruppe mit 19 Patienten ohne FDOK hatte ein durchschnittliches Alter von 54 Jahren (Range: 38-71 Jahre) und ein Geschlechterverhältnis (F / M) von 8 : 11.

Die vorliegende Publikation basiert auf Daten, die im Rahmen normaler kieferchirurgischer Eingriffe erhoben wurden.

## Klinische Merkmale der FDOK-Proben

Die Erweichung der FDOK-Areale im Knochenmark war so ausgeprägt, dass der Markraum ausgesaugt und ausgelöffelt werden konnte. Hohlräumartige dystrophische Veränderungen

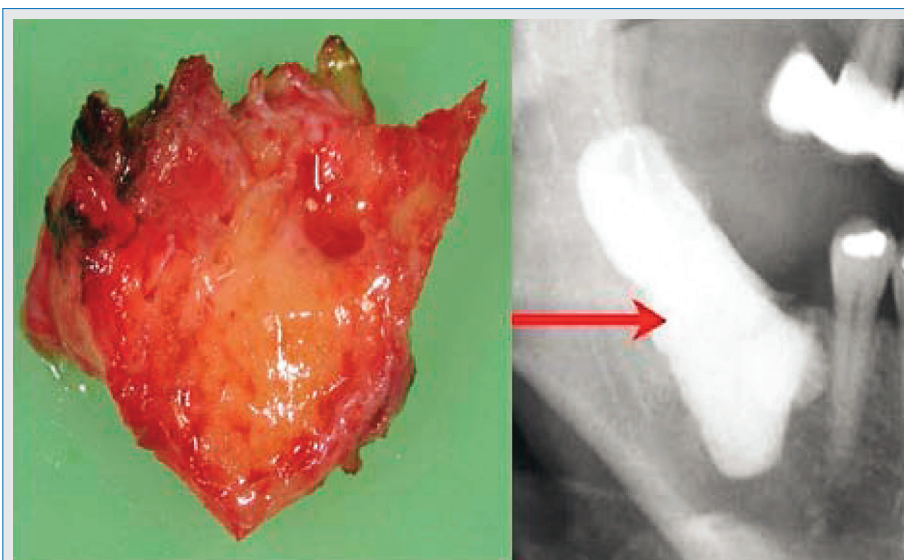
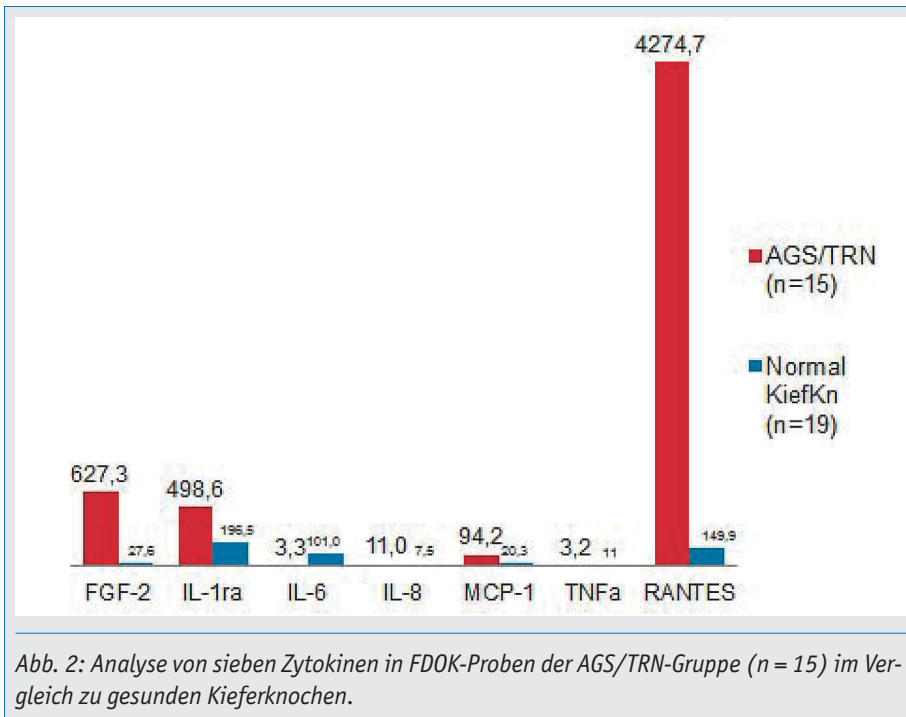


Abb. 1: FDOK-Probe von fettig und osteolytisch verändertem Knochenmark (linker Teil) und Kontrastmittel in einer FDOK-Kavität nach Kürettage (rechter Teil)



gen mit fettig-degenerativ veränderten Adipozyten waren von einer Entmyelinisierung des Infraalveolarnerven begleitet. Alle 15 FDOK-Proben stellten sich klinisch und makroskopisch als Fettklumpen dar. Abbildung 1 zeigt eine solche FDOK-Probe mit überwiegend fettiger Transformation des Kieferknochens im linken Teil. Im rechten Teil ist das häufig beeindruckende Ausmaß einer typischen FDOK-Läsion im Röntgenbild mit Kontrastmittel dokumentiert.

Ähnlich wie die stumme chronische Entzündung („silent inflammation“) oder die subklinische Entzündung verläuft eine FDOK ohne typische Anzeichen einer akuten Entzündung.

## Probenahme aus dem FDOK-Gewebe

Die derzeitige Behandlung einer FDOK-Läsion besteht aus der kieferchirurgischen Kürettage der Knochenhöhle, wodurch die Schmerzsymptomatik von AGS / TRN mit unterschiedlichen Erfolgsraten reduziert wird [3, 5, 9, 10]. Um den möglichen ursächlichen Zusammenhang zwischen FDOK und AGS / TRN aufzuklären, wurden die oben beschriebenen 15 Patienten einem chirurgischen Eingriff im betroffenen Bereich des Kiefers unterzogen. In allen 15 Fällen wurde der kieferchirurgische Eingriff im Bereich ehemaliger Weisheitszähne und angrenzender retromolarer Areale in zahnlosen Kieferbereichen durchgeführt. Nach örtlicher Betäubung und Abklappen eines Mukoperiostlappens wurde die kortikale Schicht entfernt. Die Proben aller 15 Patienten zeigten FDOK innerhalb des Knochenmarks, wie in der Literatur beschrieben [3, 5]. Die FDOK-Proben mit einem Volumen von

bis zu 0,5 cm<sup>3</sup> wurden eingefroren und danach im Labor einer Multiplex-Zytokin-Analyse zugeführt.

Die Verarbeitung der nekrotischen Gewebeproben und Messung ihrer Zytokin-Profile erfolgte im Institut für Medizinische Diagnostik IMD, Berlin. Überprüft wurden:

- RANTES-CCL5 (R/C),
- Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2),
- Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1 RA),
- IL-6, IL-8,
- Monocyten chemotaktisches Protein-1 (MCP1) und
- Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α).

Zusätzlich überprüften wir die FDOK-Proben auf pathohistologische Befunde (Institut für Pathologie und Zytologie; Dres. Zwicknagel / Assmus, Freising).

## Ergebnisse der Zytokin-Analyse in FDOK-Proben

Wie bereits in früheren Publikationen [11, 12] gezeigt, ist das bestimmende Merkmal einer FDOK die Überexpression des proinflammatorischen Botenstoffes RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted), in moderner Literatur auch als CCL5 (Chemokine [CC motif] Ligand 5) und hier weiter mit R/C bezeichnet.

Die Ergebnisse der Multiplex-Analyse der sieben Zytokine in der AGS/TRN-Kohorte (n = 15) zeigt Abbildung 2: Die Patienten zeigten erhöhte Entzündungssignale in den FDOK-Proben, abgeleitet von schmerzhaften Kieferknochen-Bereichen mit einem durchschnittlichen R/C-Wert von 4.274,7 pg/ml

(SD = 2.778), im Vergleich zur randomisierten Kontrollgruppe von 149,9 pg/ml bei gesunden Kieferknochen. FGF-2 und IL-1ra waren ebenfalls erhöht, alle anderen Zytokine zeigten keine auffälligen Überexpressionen (vgl. Abb. 2).

## Histologie bei neuropathischen Gesichtsschmerzen

Die Anzahl der Fettzellen war durchgehend auffällig erhöht. Typische Anzeichen einer Entzündung, insbesondere einer zellulären Entzündungsreaktion, waren in den FDOK-Proben nicht vorhanden. Die fettig-degenerativen und osteolytischen Veränderungen traten auf in Zusammenhang mit unzureichender metabolischer Versorgung, bedingt durch ischämische Gewebebedingungen.

Die histologische Untersuchung des Gewebes ergab konkret: Ischämie (n = 13), nekrotische Adipozyten (n = 10), myxoide Degeneration (n = 12) und eine erhöhte Zahl an Fettzellen (n = 12); Entzündungszellen (n = 1).

Die Anwesenheit von Entzündungszellen in nur einer der FDOK-Proben bestätigt eine entzündungsfreie Progression und das Fehlen klassischer Entzündungsreaktionen in FDOK [13, 14]. Damit kommt die wichtige Frage auf, ob typische Infektionen der Grund für chronische AGS und TRN sein können.

Wie auch immer: Zusammenfassend zeigen die pathohistologischen Befunde, dass AGS und TRN nicht durch einen osteitischen Prozess verursacht wird, der die typischen Symptome wie Schwellungen und lokale Entzündung produziert. Dies erklärt, warum frühere Versuche, AGS und TRN durch serielle Extraktion von apikal entzündeten Zähnen zu lindern, nur von wenig Erfolg gekennzeichnet waren [15]. Denn dabei blieb der alveoläre Kieferknochen unangetastet und die „silent inflammation“ in dem betroffenen Gebiet setzte sich ungemindert fort. FDOK kann auch nicht mit verschiedenen Osteomyelitiden verwechselt werden, denn diese sind histologisch durch einen dramatischen Anstieg von Entzündungszellen definiert.

## Das Chemokin R/C ist in FDOK hyperaktiviert

Das Fehlen einer akuten Entzündung in FDOK bedeutet, dass FDOK ein chronisch-immunologischer Prozess ist, unter Überexpression des proinflammatorischen Chemokins R/C. Der Aspekt, dass FDOK ein schleicher und subtiler Prozess ist, wird durch die Tatsache gestützt, dass die Spiegel der typisch entzündlichen Akut-Zytokine wie TNF-α und IL-6 im Datenpool unserer Untersuchung nicht erhöht waren. Proinflammatorische Zytokine werden mit Demyelinisierung und Degenerati-

on der peripheren Nerven, erhöhter Erregbarkeit sensorischer Afferenzen und der Induktion von neuropathischen Schmerzen [16] in Verbindung gebracht.

*Die Bedeutung von R/C für die Entwicklung von Krankheiten scheint enorm zu sein.*

R/C stört Immunantworten auf vielerlei Ebenen und spielt daher eine entscheidende Rolle bei vielen pathologischen Prozessen.

Die chemotaktischen Eigenschaften von R/C lassen T-Zellen, dendritische Zellen, Eosinophile, NK-Zellen, Mastzellen und Basophile in Entzündungs- und Infektionsherde einwandern [17]. R/C ist auch ein wirksamer Aktivator von Leukozyten, die in einem breiten Bereich von entzündlichen Erkrankungen [18], z.B. bei rheumatoider Arthritis [19] oder bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie Multipler Sklerose, eine wichtige Rolle spielen [20]. R/C wurde auch eine Rolle bei der Induktion oder Förderung von Krebs [21] zugeschrieben. Wigler [22] fand bei allen untersuchten Patienten mit Brust- und Gebärmutterhalskrebs deutlich erhöhte R/C-Spiegel sowohl im Primärtumor als auch in Metastasen.

#### **Woher kommt dieser Zytokin-Sturm?**

Die Expression von R/C im FDOK-Fettgewebe geht von den Adipozyten aus. Durch Ischämie und daraus folgender reduzierter Durchblutung kann es auch zu einer hypoxischen Situation kommen [23].

*Adipozyten und die nekrotischen Teile der Fettzellen werden in der neueren Forschung wegen ihrer Zytokinexpression als immunologisch wirksam betrachtet.*

Huber et al. fanden eine erhöhte Expression von R/C im Fettgewebe bei adipösen Patienten [24].

### **Immunologie bei neuropathischen Gesichtsschmerzen**

Neueste Daten deuten darauf hin, dass es eine starke Verbindung zwischen Immun- und

Gliazellen und der Entwicklung von neuropathischem Schmerz gibt [16]. Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass die fast 30-fache Überexpression des Chemokins R/C in den schmerzhaften Kieferknochenbereichen der AGS/TRN-Patientengruppe mit der Entwicklung dieser Symptome in Verbindung steht. Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem treten auf mehreren Ebenen auf, wo mehrere immunologisch aktive Substanzen in verschiedenen Entwicklungsstadien der Symptomatik beteiligt sind [25].

*Chronische Schmerzen sind auch mit einer veränderten Neuroplastizität aufgrund einer defekten Reorganisation des Nervensystems assoziiert, sowohl peripher als auch zentral.*

Gewebeerstörung, schädliche Reize und Entzündungen in der Peripherie lösen im zentralen Nervensystem eine Zunahme des nozizeptiven Inputs aus. Verlängerte Nozizeption aus der Peripherie – hier der Trigeminusäste im Kieferknochen – bedingt eine neuroplastische Antwort auf der kortikalen Ebene und damit eine Änderung der somatotopen Organisation in dem Bereich des Körpers, der durch Schmerz betroffen ist. Dies führt zu einer zentralen Sensibilisierung [16]. Eine Immunaktivierung in der Nähe oder an den peripheren Nerven kann eine erhöhte Erregbarkeit dieser peripheren Nerven nach sich ziehen.

Sowohl infektiöse Stoffe als auch proinflammatorische Mediatoren können in der Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu veränderten Reaktionen auf chemotaktische Moleküle führen, die am Ort der beschädigten peripheren Nerven freigesetzt werden und wiederum aus dem Blut passierende Neutrophile und Makrophagen an die Nerven führen.

Proinflammatorische Zytokine beteiligen sich an dieser Immunaktivierung in Form einer frühen Immunantwort. Allerdings können diese Entzündungsmediatoren auch direkt die Erregbarkeit der Nerven erhöhen, Schäden am Myelin verursachen und die Permeabilität der BHS verändern. Gleichzeitig können sie zu Ödemen und weiterer Infiltration von Immunzellen führen.

Schwann'sche Zellen, die die peripheren Nerven umhüllen, verhalten sich in ähnlicher Weise wie Makrophagen; sie sind ebenfalls am Abbau von beschädigtem Myelin und Zelldebris beteiligt [26]. Entzündungsmediatoren aus den Zellen der dorsalen Spinalganglien (DSG), die ihren Ursprung in den infiltrierenden Immunzellen und der aktivierten spinalen Mikroglia haben, sind Schlüsselemente der Signalübertragung bei der Schmerzreaktion [1].

### **RANTES/CCL5 und neuropathisches Schmerzsyndrom**

*Die Chemokin-Kommunikation zwischen Gliazellen und Neuronen ist wichtig für die Entwicklung von neuropathischen Schmerzen [27].*

Studien zeigen, dass eine längere Chemokin- und Chemokin-Rezeptor-Aktivierung in den sensorischen Ganglien signifikant zu neuropathischen Schmerzsyndromen beitragen kann. Langfristige Chemokin-Einwirkung durch R/C verursacht eine neuronale Hypererregbarkeit. Während proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und Prostaglandine bereits früh in der akuten Phase einer Verletzung oder Infektion im Gewebe verteilt sind, werden Chemokine erst zu einem späteren Zeitpunkt aktiviert und wirken bei der Umwandlung von akuten Schmerzen in eine chronische Erscheinungsform mit. Jüngste Daten zeigen, dass in Verbindung mit Gewebeschädigung oder Infektion eine ischämie-induzierte Chemokinexpression zu einer Erhöhung an inflammatorischen Zytokinen führt und somit zur Hypererregbarkeit der sensorischen Neuronen [28]. Da einige Chemokin-Rezeptoren wie CCR2, CCR5, CXCR4 und CX3CR1 sich meist in den primären afferenten Neuronen oder sekundären Neuronen des dorsalen Rückenhorns befinden [29], können ihre Chemokinliganden in der Lage sein, die Qualität der Schmerzübertragung zu ändern. Mittels peripherer Verabreichung der Chemokine CCL2, CCL3, CCL5 und CXCL12 war es möglich, Schmerzmuster zu erkennen, die durch die Aktivierung von Chemokinrezeptoren in DSG hervorgerufen werden [30, 31].



# Gesichts- und Trigeminus-Schmerzen

„Silent inflammation“ im Kieferknochen als Ursache? (Teil 2) | Johann Lechner

**Im ersten Teil wurde die chronisch-entzündliche Komponente neuropathischer Gesichtsschmerzen abgehandelt. Diese definiert sich durch die lokale Überexpression des proinflammatorischen Botenstoffes RANTES/CCL5 (R/C). R/C vermittelt über das Serum gleichzeitig auch eine systemische Belastungskomponente: Dabei blockiert oder desensibilisiert R/C die Opioid-Rezeptoren im peripheren Nervensystem und verstärkt damit die Intensität der Schmerzfortleitung und die Nozizeption. Diese Hintergründe von atypischen Gesichtsschmerzen (AGS) und Trigeminusneuralgie (TRN) werden in Teil 2 der vorliegenden CO.med-Publikation ausführlich dargestellt.**

## Opioid-Rezeptoren und das Chemokin R/C

*Das Chemokin R/C und der CCR5-Rezeptor interagieren direkt mit den Opioid-Rezeptoren und modifizieren eine nozizeptive Reaktion [26].*

Opioid-Rezeptoren vermitteln Antipain-Reaktionen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem (PNS bzw. ZNS). Die analgetische Wirkung von Morphin tritt auf, wenn das Opioid (beispielsweise Morphin) die Opioid-Rezeptoren in Gehirn und Rückenmark anregt, wodurch die Wahrnehmung von Schmerzen in Form einer agonistischen Wirkung verhindert wird. Morphine üben ihre schmerzlindernde Wirkung aus, indem sie an

die gleichen Bindungsstellen wie die körpereigenen Schmerzmittel (Endorphine) an den Nervenzellen andocken. Die spezifischen Bindungsstellen sind die Opioid-Rezeptoren, die sich an allen Schaltstellen des schmerzverarbeitenden Systems befinden – angefangen vom schmerzführenden Nozizeptor bis hin zu den schmerzverarbeitenden Nervenzellen in Rückenmark und Gehirn. Durch morphininduzierte Opioid-Rezeptor-Anregung werden weniger nozizeptive Neurotransmitter freigesetzt und ein eingehendes Schmerzsignal nicht weitergeleitet. Die Abbildung 3 zeigt vereinfacht diesen schmerzstillenden Mechanismus.

Studien haben gezeigt, dass Opioidverwendung Chemokin-vermittelte chemotaktische Reaktionen effektiv unterdrückt und dass dies als Ergebnis der heterologen Desensibilisierung zwischen Opioiden und einigen Chemokinrezeptoren zu sehen war [31]. Die Desensibilisierung von Opioid-Rezeptoren durch R/C ist Teil dieser gegenseitigen „Crossover“-Desensibilisierung [32]. Studien zeigen, dass der Prozess der heterologen Desensibilisierung bidirektional ist und dass eine Chemokin-Rezeptoraktivierung zu einer Inaktivierung der in-vitro-Aktivität der Opioid-Rezeptoren führt [33]. Untersuchungen an Rattenmodellen ergaben, dass die analgetische Wirkung von Opioiden durch eine nachfolgende Chemokin-Anwendung blockiert wird [34, 35]. In ihren Studien konnten Zhang et al. zeigen, dass proinflammatorische Chemokine wie R/C in der Lage sind,  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen [36] zu desensibilisieren. Diese

wissenschaftlichen Erkenntnisse machen glaubhaft, dass diese neuronale Übererregung bei chronischer Exposition gegenüber R/C durch die lokale Überexpression in unseren AGS/TRN-Fällen innerhalb der FDOK und somit durch Hemmung der  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren in den Synapsen durch R/C erreicht wird. Die Chemokin-induzierte Desensibilisierung wird durch die Chemokin-Rezeptoren [37] vermittelt. Bei Tieren wurden bestimmte Dosen von R/C direkt in die periaquäduktale graue Substanz (PAG-Region) injiziert, einer Hirnregion, die bei der antinozizeptive Wirkung von Opioiden eine Rolle spielt. Diese R/C-Chemokine blockieren und verändern in der Folge die normale Schmerzreaktion auf Opioiden. Diese Untersuchungen zeigen, dass proinflammatorische R/C-Chemokine in der Lage sind,  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen zu desensibilisieren, was ein neuartiger möglicher Mechanismus für eine durch eine periphere Entzündung induzierte Hyperalgesie sein könnte [37]. Wurde das Intervall der R/C-Chemokine zwei Stunden verlängert, ging die Fähigkeit von R/C, die Opioid-Rezeptoren zu desensibilisieren, verloren. Eine logische Erklärung dafür ist, dass die Desensibilisierung von Opioid-Rezeptoren ein reversibler Prozess durch metabolischen Abbau ist. In Fällen einer klinischen Neuralgie wirkt die hypothetische R/C-Quelle allerdings über Jahre hinweg, sodass die oben genannte experimentelle Zeitgrenze für R/C-Exposition auf die Opioid-Rezeptoren wegfällt. Die oben genannten Experimente zeigten, dass die Opioid-Rezeptoren mit einer Chemokin-Behandlung desensibilisiert werden können, was darauf hindeutet, dass die Desensibili-

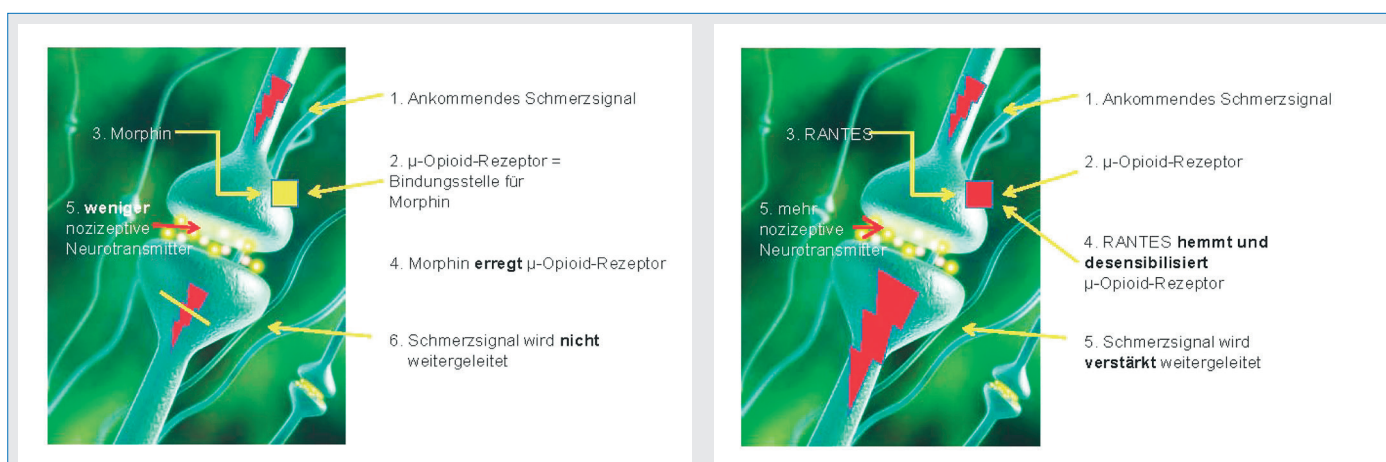


Abb. 3 (links): Schmerzhemmung durch Morphin über Aktivierung der Opioid-Rezeptoren

Abb. 4 (rechts): Schmerzsteigernde RANTES-Signalgebung über Hemmung und Deaktivierung der Opioid-Rezeptoren

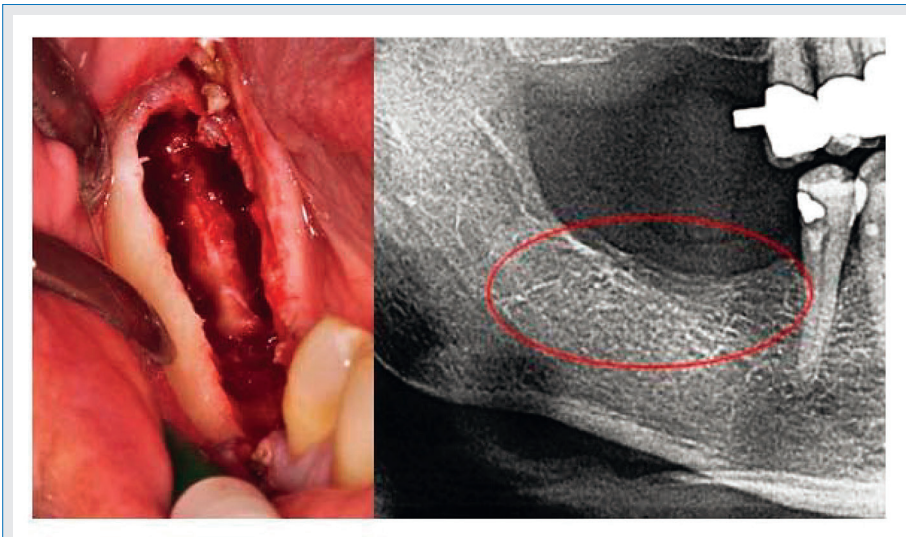


Abb. 5: Kürettage von FDOK im Unterkiefer mit entblößten Infraalveolarnerv. Der rechte Teil der Abbildung zeigt eine Röntgenaufnahme ohne irgendwelche Anzeichen von entsprechendem Krankheitsgeschehen im Kieferknochen.

sierung aller drei Opioid-Rezeptoren durch R/C erreicht wird [33]. Obwohl R/C die Opioid-Rezeptoren sehr effektiv desensibilisiert, funktioniert diese Desensibilisierung nicht mit allen Chemokinen [38]. Der R/C-Rezeptor CCR5 interagiert mit Opioid-Rezeptoren und führt zu einer Änderung in der nozizeptiven Reaktion [39].

In Abbildung 4 ist die schmerzfördernde Wirkung der desensibilisierenden und damit hemmenden RANTES-Wirkung auf die  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren in den Synapsen dargestellt. Die Chemokin-induzierte Desensibilisierung wird durch den Chemokinrezeptor vermittelt.

## Diagnostische Probleme der FDOK-Läsionen

Warum ist FDOK als eine mögliche Ursache von AGS/TRN nicht früher in das Zentrum des Interesses gerückt? Die Nicht-Sichtbarkeit einer FDOK auf herkömmlichen Röntgenbildern macht es schwierig, eine genaue Diagnose [40] zu erhalten. Deshalb wird die Existenz von FDOK heute weitgehend in der Mainstream-Zahnmedizin vernachlässigt. Der Grund hierfür ist, dass herkömmliche Röntgentechniken nur sehr beschränkt den tatsächlichen Umfang und die Lage der FDOKs darstellen können. Das klinische Beispiel in Abbildung 5 zeigt im linken Teil die typische Situation nach chirurgischer Kürettage der FDOK im Unterkiefer. Der infraalveolare Nerv liegt offen und völlig entblößt. Der ischämische Prozess der FDOK führt zum Abbau der knöchernen Hülle, während das Nervengewebe intakt bleibt. Im

Gegensatz dazu ist das Röntgenbild im rechten Teil der Abbildung 5 unauffällig und zeigt keine radiologischen Anzeichen einer Entzündung oder FDOK. Aufgrund dieser diagnostischen Probleme einer FDOK in Verbindung mit zahnärztlichen Röntgenaufnahmen [40] litt diese Patientin sieben Jahre lang an AGS und bekam während dieser Zeit nur Antidepressiva als Einzeltherapie.

Um dem Praktiker die verheerenden Auswirkungen einer Knochenmarkserweichung innerhalb der FDOK-Läsionen diagnostisch darzustellen, wurde ein computergestütztes transalveolares Ultraschall-Verfahren (TAU) entwickelt [41]. TAU bildet präzise Darstellungen einer FDOK ab und kann die kavitätenbildenden Porositäten in den Kieferknochen identifizieren. Studien zeigen, dass in 84 % der Fälle FDOK-Läsionen in TAU-Bildern deutlicher und besser dargestellt waren als auf Röntgenaufnahmen der gleichen Stelle. TAU-Bildgebung hat sich damit für die Aufdeckung von mikroskopisch bestätigter FDOK der Radiologie deutlich überlegen erwiesen. Die Effizienz und die Zuverlässigkeit der TAU in Diagnose und Bildgebung einer FDOK wurde in früheren Publikationen [42] dargestellt.

Aufgrund dieser diagnostischen Schwierigkeiten wird FDOK (obwohl vermutlich eine weit verbreitete Erkrankung des Kieferknochens) durch Zahnärzte speziell in AGS/TRN-Fällen deshalb oft fälschlicherweise als „idiopathisch“ bezeichnet.

## Klinische Relevanz einer FDOK-Chirurgie bei AGS/TRN-Fällen

Als Kliniker sind wir daran interessiert, wie zutreffend unsere Hypothese, die neurologischen Theorien und die Daten waren, die wir

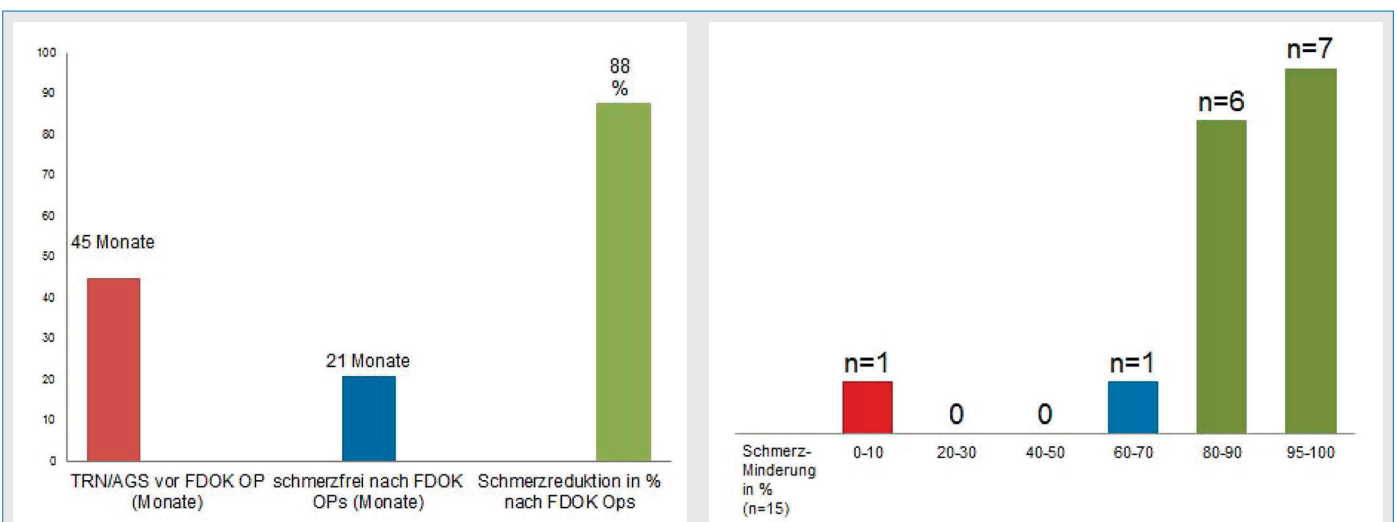


Abb. 6 (links): Mittlere Zeit AGS/TRN (45 Monate), schmerzfreye Zeit nach FDOK-Kürettage (21 Monate) und der ganze Prozentsatz der Schmerzlinderung (88 %)

Abb. 7 (rechts): Anteil der Schmerzreduktion in der AGS/TRN-Kohorte (n = 15)

im Rahmen unserer FDOK-Operation erstellen konnten, indem sie zu einer Schmerzlinderung in unserer AGS/TRN-Patientengruppe führte und den Patienten Vorteile brachte. Die subjektive Schmerzintensität in unserer AGS/TRN-Gruppe wurde in der numerischen Rating-Skala (NRS) [43] gemessen. Die Ergebnisse der NRS-Skala von 1 bis 10 wandelten wir für uns in Prozent der Schmerzlinderung um. Die Abbildung 6 zeigt die mittlere Zeit von AGS/TRN (45 Monate), die schmerzfreie Zeit nach einer FDOK-Kürettage und den gesamten Prozentsatz der Schmerzlinderung (88 %) bei unseren 15 Patienten an (21 Monate, für die eine Statistik erstellt wurde). Im Detail zeigen wir die Ergebnisse der Schmerzreduktion für jeden Patienten in Abbildung 7, mit einem mittleren Prozentsatz von 88 %. Ähnliche Ergebnisse einer Schmerzlinderung bei AGS/TRN-Fällen mit Hilfe einer FDOK-Kürettage wurden in bereits publizierten Untersuchungen [44] dokumentiert.



**HP Dr. Dr. (PhD-UCN)  
Johann Lechner**

seit 1980 Praxisklinik für Ganzheitliche ZahnMedizin in München, Inhaber des Österreichischen Ärztediploms für Ganzheitliche Zahnmedizin und seit 2004 Heilpraktiker. Über 100 Seminare und Vorträge u. a. an Symposien der Univ. Bern, Univ. Graz; Gastdozent Capital Univ. Washington DC, USA und Univ.-Zahnklinik Peking. Ab 1980 Vorstandsmitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Herd- und Regulationsforschung DAH; 1985 bis 2011 Wissenschaftsreferent der Gesellschaft für Ganzheitliche Zahnmedizin GZM. Publikation von 10 Büchern zu Ganzheitlicher ZahnMedizin und Systemdiagnose und über 80 Fachartikeln, z.T. auch in PubMed registrierten Journalen.

**Kontakt:**

Praxisklinik Ganzheitliche ZahnMedizin  
Grünwalder Str. 10A, D-81547 München  
Tel.: 089 / 6970055  
Fax: 089 / 6925830  
drlechner@aol.com,  
www.dr-lechner.de

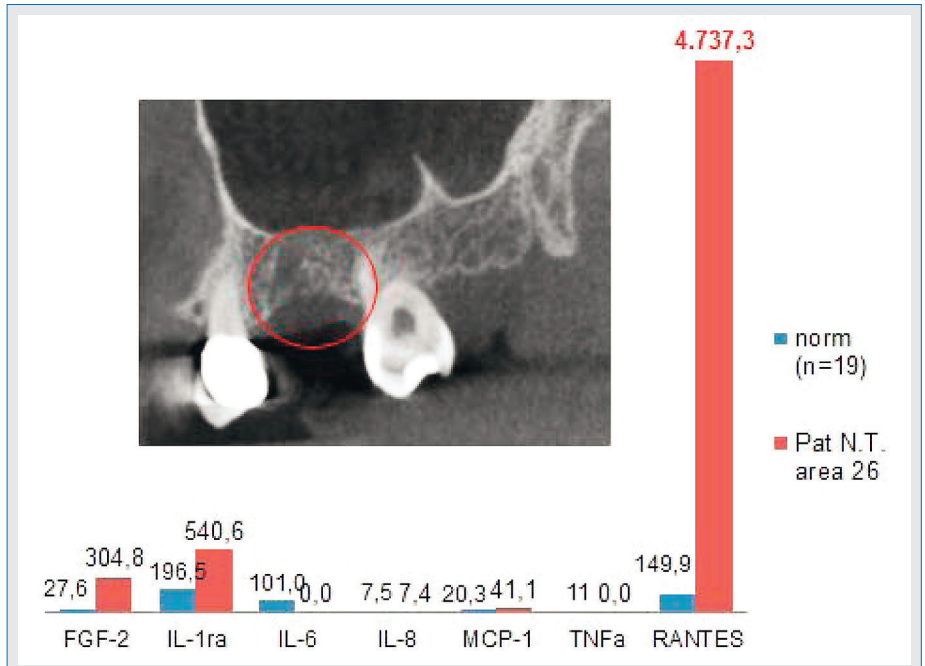


Abb. 8: Patient mit AGS im linken Oberkiefer mit Überexpression von R/C im Schmerzbereich. Röntgenaufnahme: der entsprechend markierte rote Bereich ist unauffällig; die Schmerzlinderung nach FDOK-Operation betrug 90 %.

**Wie weit kann eine FDOK-Kürettage Gesichtsschmerzen mindern?**

Unsere Patientin Frau N. T. berichtet folgendes:

„Seit Frühjahr 2009 hatte ich auf der linken Seite wiederkehrende Gesichts- und Ohrenscherzen, Tinnitus und Schmerzen in der Schulter/im Arm. In der Nacht hatte ich ständig Herzklopfen und Panikattacken. Mein körperliches Energieniveau fiel ebenfalls stark ab. Ich konsultierte zwei Zahnärzte ohne Erfolg. Auf Empfehlung ging ich zu einem Neurologen, der mir starke Schmerzmittel und Psychopharmaka verschrieb. Der Besuch bei einem Osteopathen war auch leider erfolglos. Im Sommer 2011 nahmen die Schmerzen schrecklich zu, vor allem in der Nacht. Ich konnte kaum schlafen. Ich nahm jeden Tag starke Schmerzmittel, nur um arbeiten zu können. Dann kam der Tag, an dem alles gelöst wurde. Am 15. Februar 2012 hatte ich eine Operation an der linken Seite meines Oberkiefers, mit Ausräumung des verdorbenen Knochens. Nach ca. vier Wochen war ich fast schmerzfrei, ohne Medikamente.“

**Schlussfolgerungen**

Obwohl die Rolle von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen bei neuropathischen Schmerzen [38] identifiziert worden ist, sind die genauen Beziehungen zwischen dem Chemokin-Zytokin-Netzwerk und neuropathischen Schmerzen noch nicht vollständig verstanden.

Opioid-Rezeptoren vermitteln Antischmerz-Antworten in PNS und ZNS. R/C ist in der Lage, diese Schmerzreaktionen zu verstärken.

Da R/C in den Kieferknochenbereichen einer FDOK stark überexprimiert wird und dieser Prozess in unmittelbarer Nähe des Nervus trigeminus abläuft, könnte er zur Entwicklung von AGS/TRN beitragen.

*Die Daten unserer Forschung zeigen, dass lokale Überexpression von R/C als mögliche Hauptursache für AGS/TRN anzunehmen ist.*

Die chirurgische Ausräumung der FDOK-Bereiche kann die R/C-Überexpression verringern und damit die chronischen Gesichtsschmerzen reduzieren.

*FDOK als Ursache für AGS/TRN ist eine weithin vernachlässigte Form einer „silent inflammation“, die von überexprimiertem Chemokin R/C gekennzeichnet ist.*

Wenn Ärzte und Zahnärzte mit AGS/TRN unbestimmten Ursprungs oder als „idiopathisch“ bezeichnet konfrontiert werden, sollte eine vollständige Differentialdiagnose auch mögliche FDOK-Läsionen umfassen.

Weitere Studien sind notwendig, um die genauen neuropathischen Regulationsmechanismen zu verstehen.



## Literaturhinweise

- [1] Scholz J, Woolf CJ. "The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia," *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 11, pp. 1361–1368, 2007.
- [2] Tomes J. A course of lectures on dental physiology and surgery. *Am J Dent Sc* 8:209, 1848
- [3] Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. *Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (FDOJ)*. Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Sep; 74(3):348-50.
- [4] Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 326:1473, 1992
- [5] Black RG: A laboratory model for trigeminal neuralgia. *Adv Neurol* 4:651, 1974
- [6] Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) - new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporotic and ischemic disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93.
- [7] Shankland WE, Bouquot JE. Focal osteoporotic marrow defect: report of 100 new cases with ultrasonography scans. *Cranio*. 2004 Oct; 22(4):314-9.
- [8] Lechner, J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES – comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* 2014;6 71–79
- [9] Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 326:1473, 1992
- [10] Ono K (ed): Symposium: Recent advances in avascular osteonecrosis. *Clin Orthop* 277:2, 1992
- [11] Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? *Int. Jour. of General Medicine*; 2013;6 Pages 277 – 290.
- [12] Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients—Case Report and Research. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2014;8 89–96)
- [13] Fromm GH, Terrence CF, Maroon IC. Trigeminal neuralgia; current concepts regarding etiology and pathogenesis. *Arch Neurol* 1984;41:1204-7
- [14] Ratner EJ, Langer B, Evins ML. Alveolar cavitation osteopathosis—manifestations of an infectious process and its implication in the causation of chronic pain. *J Periodontol* 1986;57:593-603.
- [15] Lechner, J. Gesichtsschmerz aus zahnärztlicher Sicht - Eine Replik. *ZWR-Das Deutsche Zahnärzteblatt* 2009; 118 (1+2)
- [16] Watkins LR, Maier S F. "Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states," *Physiological Reviews*, vol. 82, no. 4, pp. 981–1011, 2002
- [17] Levy, J.A. The Unexpected Pleiotropic Activities of RANTES. *The Journal of Immunology* vol. 182 no. 7 3945-3946
- [18] von Luettichau I., Nelson P. J., Pattison J. M., van de Rijn M., Huie P., Warnke R., Wiedemann C. J., Stahl R. A., Sibley R. K. and Krensky A. M. (1996) RANTES chemokine expression in diseased and normal human tissues. *Cytokine* 8, 89-98.
- [19] Rathanaswami P. et al.: Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES genes by inflammatory cytokines. *Journal of Biological Chemistry* 268(8): (1993)
- [20] Bolin LM et al Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. *Journal of Neuroimmunology* 81(1-2): 49-57 (1998)
- [21] Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett*. 2008;267:271-285
- [22] Wigler N. Breast carcinoma: a report on the potential usage of the CC chemokine RANTES as a marker for a progressive disease. *Isr Med Assoc J*. 2002 Nov;4(11 Suppl):940-3.)
- [23] Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 54–66.
- [24] Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3215–21
- [25] SH Lee, YQ Zhao, A Ribeiro-da-Silva, J Zhang Distinctive response of CNS glial cells in oro-facial pain associated with injury, infection and inflammation *Molecular Pain* (2010)6:79
- [26] Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 24, no. 5, pp. 515–523, 2011
- [27] Abbadie C., Lindia JA, Cumiskey AM et al., "Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 13, pp. 7947–7952, 2003.
- [28] Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S., "Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain," *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 12, no. 1, pp. 55–61, 2012
- [29] Abbadie C. "Chemokines, chemokine receptors and pain," *Trends in Immunology*, vol. 26, no. 10, pp. 529–534, 2005
- [30] S. Núñez, J.-S. Lee, Y. Zhang, G. Bai, and J. Y. Ro, "Role of peripheral  $\mu$ -opioid receptors in inflammatory orofacial muscle pain," *Neuroscience*, vol. 146, no. 3, pp. 1346–1354, 2007
- [31] Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):417-49.
- [32] Szabo, I., Chen, X. H., Xin, L., Adler, M. W., Howard, O. M. Z., Oppenheim, J. J., Rogers, T. J. (2002) Heterologous desensitization of opioid receptors by chemokines inhibits chemotaxis and enhances the perception of pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10276-10281
- [33] Grimm, M. C., Ben-Baruch, A., Taub, D. D., Howard, O. M., Resau, J. H., Wang, J. M., Ali, H., Richardson, R., Snyderman, R., Oppenheim, J. J. Opiates transdeactivate chemokine receptors: 8 and  $\mu$  opiate receptor-mediated heterologous desensitization. *J. Exp. Med.* (1998) 188, 317–325
- [34] Steele, A. D., Szabo, I., Bednar, F., Rodgers, R. J. (2002) Interactions between opioid and chemokine receptors: heterologous desensitization. *Cytokine Growth Factor Rev.* 13, 209-222
- [35] Rogers TJ., Steele AD, Howard OM, Oppenheim JJ. (2000) Bidirectional heterologous desensitization of opioid and chemokine receptors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 19-28
- [36] Pizziketti, R. J., Pressman, N. S., Geller, E. B., Cowan, A., Adler, M. W. (1985) Rat cold water tail-flick: a novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist-antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 119, 23-29
- [37] Zhang N et al. Proinflammatory chemokines, such as C-C chemokine ligand 3, desensitize  $\mu$ -opioid receptors on dorsal root ganglia neurons. *Journal of Immunology* 173(1): 594-599 (2004)
- [38] Banisadr, G., Fontanges, P., Haour, F., Kitabgi, P., Rostine, W., Parsada-niantz, S. M. (2002) Neuroanatomical distribution of CXCR4 in adult rat brain and its localization in cholinergic and dopaminergic neurons. *Eur. J. Neurosci.* 16, 1661-1671
- [39] Lee YK, Choi DY, Jung YY, et al., "Decreased pain responses of C-C chemokine receptor 5 knockout mice to chemical or inflammatory stimuli," *Neuropharmacology*, vol. 67, pp. 57–65, 2013.
- [40] Lechner, J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES – comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* 2014;6 71–79
- [41] Bouquot JE, Margolis M, Shankland W, et al. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU): New technology for evaluation of medullary diseases. Correlation with histopathology of 285 scanned jaw sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94:210.
- [42] Bouquot JE, Martin W, Wroblewski G. Computer-based thru-transmission sonography (CTS) imaging of ischemic osteonecrosis of the jaws – a preliminary investigation of 6 cadaver jaws and 15 pain patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:550.)
- [43] Hatrick CT, Kogan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract* 3(4): 310-6
- [44] Bouquot, JE, McMahon RE: Neuropathic pain in maxillofacial Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:1003-1020).