

Entzündungssignal RANTES/CCL5 aus dem Kieferknochen

Verbindung zwischen odontogener Wundheilungsstörung und Immunsystem

Johann Lechner, Volker von Baehr

Einführung

Chronische Erkrankungen liegen i. d. R. unter der Oberfläche versteckt als Folge eines Immunsystems, das ständig von Zytokinüberschüssen aktiviert wird. Diese Auslöser stimulieren unterschiedliche Signalwege, die an der Ausprägung chronischer Erkrankungen (Krebs, Autoimmunerkrankungen usw.) einen entscheidenden Anteil haben. Im Allgemeinen sind die Zellkommunikationssysteme als zytokingesteuerte Kaskaden strukturiert [1]. Botenstoffe (Zytokine) verbreiten Signale, die von Zellen mit speziellen Rezeptoren empfangen werden. Zahlreiche zahnärztliche Eingriffe bestehen im Beseitigen akuter postoperativer Beschwerden bei chirurgischen Eingriffen, z. B. bei der Weisheitszahnentfernung (WzE). Die Anwendung von Antibiotika hilft Zahnarzt und Patient beim Überwinden von akuten Infektionen nach oralchirurgischen Eingrif-

fen in der täglichen Praxis. Die vorliegende Studie versucht, die Umwandlung einer akuten Infektion in eine chronische Entzündung am Kieferknochen nach WzE zu beleuchten. Die Auswirkungen einer chronischen Entzündung auf die allgemeine Gesundheit interessieren zumeist wenig, sobald die Symptome einer akuten Infektion nicht mehr vorliegen. Zur Abklärung der langfristigen Folgen einer WzE bestimmen

wir den Zytokingehalt von fettig-degenerativem osteonekrotischem Kieferknochen (FDOK), der bei alten WzE-Arealen mit unzureichender Wundheilung vorliegt. Wir gehen dabei von der Annahme aus, dass auch nach Abklingen der akuten Infektion die Entwicklung einer chronischen Entzündung im Kieferknochen ablaufen kann. Patienten mit gewissen Risikofaktoren könnten für nachfolgend auftretende Systemerkrankun-

Zusammenfassung

Hintergrund: Diese Studie behandelt die Frage, ob allgemeine und weit verbreitete zahnärztliche Eingriffe, wie Zahnextraktionen und operative Entfernung von Weisheitszähnen, zu chronischer Kieferknochenentzündung führen. Eine mangelhafte Wundheilung im Kieferknochen kann über Entzündungsmediatoren eine versteckte Ursache chronischer Erkrankungen sein.

Materialien und Methoden: Mittels Multiplexanalyse untersuchen wir fettig-degenerativ osteonekrotisch/osteolytisch veränderten Kieferknochen (FDOK) in zwei Gruppen auf sieben Zytokine: 16 FDOK-Präparate postoperativ in Bereichen der retromolaren Weisheitszahngebiete und 19 Präparate von gesundem Kieferknochen.

Ergebnisse: Alle FDOK-Proben zeigen RANTES/CCL5 (R/C) und den Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF)-2 als einzige stark überexprimierte Botenstoffe. Die FDOK-Proben zeigen im Mittel einen 30-fachen Überschuss von R/C und einen 20-fachen Überschuss von FGF-2 im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen.

Schlussfolgerungen: Da R/C in der Literatur als wichtiger Treiber von entzündlichen Erkrankungen diskutiert wird und onkogene Wirkung haben kann, verfolgen wir die Hypothese, dass FDOK infolge mangelhafter oder unvollständiger Wundheilung im Kieferknochen eine Quelle hyperaktivierter Signalwege ist. Dabei wirkt das FDOK-Areal als unentdeckter Herd einer „stillen Entzündung“. Aufgrund der R/C-Beteiligungen bei vielen Immunerkrankungen kann die chirurgische Beseitigung einer FDOK potenzielle Entwicklungen von entzündlich systemischen Erkrankungen positiv beeinflussen.

Abkürzungen

compensatory / kompensatorisches
Antiinflammations-Response Syndrom
= CARS

Fettig-degenerative Osteolyse im Kie-
ferknochen = FDOK

Fibroblastenwachstumsfaktor 2 = FGF-2

gesunder Kieferknochen = gKK

rheumatoide Arthritis = RA

RANTES/CCL5 = R/C

Weisheitszahnentfernung = WzE

gen anfällig sein. Auf die Einzelperson zugeschnittene und individuell gezielte Prävention ist ein wesentlicher Teil des hier diskutierten therapeutischen Konzepts.

Materialien und Methoden

Untersuchte Patientengruppen

In dieser Studie konzentrieren wir uns bei einer Kohorte mit rheumatoider Arthritis (RA) (n=16) auf unzureichende Wundheilung an Arealen früherer Weisheitszahnentfernungen (WzE). Die Einschlusskriterien für die untersuchte Kohorte mit RA waren Gelenkschmerzsymptome, von Ärzten für Innere Medizin diagnostizierte „rheumatoide Arthritis“. Zusätzlich musste die Diagnose einer lokalen FDOK in retromolaren Kieferabschnitten nach WzE vorliegen. Die demografischen Daten der WzE/RA-Kohorte lauteten wie folgt: Durchschnittsalter 56 Jahre ($\pm 11,4$ Jahre), Geschlechterverhältnis 8:8 (F/M).

Wir entnahmen Gewebeproben aus FDOK-Bereichen von den 16 FDOK/RA-Patienten. Obligatorische zahnärztliche Einschlusskriterien waren: Zweidimensionale Panoramaschichtaufnahme (2D-OPG), digitales Volumetomogramm (3D-DVT) und Vermessung der Knochendichte am Kieferknochen mit transalveolärer Ultraschallmessung (TAU). TAU ist sehr hilfreich bei der Diagnose eines FDOK [2].

Eine zweite Kohorte war eine Patientengruppe mit Proben aus gesundem Kieferknochen (gKK) in Form von Bohrkernen, gewonnen bei konventioneller Zahnimplantation. Einschlusskriterien für diese Gruppe waren: Keine radiologischen Auffälligkeiten im 2D-OPG/3D-DVT und unauffällige TAU-Vermessung der Knochendichte im Implantationsbereich. Die Altersspanne dieser Kontrollgruppe ohne FDOK (n=19) betrug 38–71 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren ($\pm 12,4$ Jahre) und einem Geschlechterverhältnis von 11:8 (F/M).

Die Einnahme von Medikamenten gegen physische Beschwerden war kein Ausschlusskriterium. Die Anwendung von Bisphosphonaten war zentrales Ausschlusskriterium für beide Gruppen. Die randomisierte und kontrollierte Studie stützt sich auf Daten, die bei normalen zahnärztlichen Eingriffen gewonnen wurden. Alle Patienten unterzeichneten ihre schriftliche Einwilligung. Statistische Auswertungen wurden mit IBM SPSS, Version 19 (IBM Corporation, Armonk, New York) vorgenommen.

Definition eines fettig-degenerativen Kieferknochens und diagnostischer Kriterien

Die Erweichung im FDOK-Markraum ist so prägnant, dass diese häufig ausgesaugt und ausgelöffelt werden kann. Aushöhlungen mit fettig degenerierten Adipozyten zeigen dystrophische Veränderungen, häufig begleitet von einer Demyelinisierung der Knochenhülle des Nervus alveolaris inferior. Alle 16 FDOK-Proben zeigten sich klinisch und makroskopisch als Fettklumpen.

Abb. 1 zeigt ein typisches Mikroskopbild einer Knochenmarkstörung im Sinne einer FDOK-Läsion. Eine frühere Studie [3] hat ergeben, dass FDOK denjenigen Läsionen ähnelt, die in den Röhrenknochen auftreten und in erster Linie durch Knochenmarködem und chronische nichtsuppurative Osteomyelitis auffallen.

Probenentnahme des FDOK-Gewebes

Die derzeit bevorzugte Behandlung einer FDOK-Läsion besteht aus einer Kürettage des knöchernen Hohlraums [4, 5]. Um die Zytokinmuster beim Kieferknochen in der Klinik für Integrative Zahnmedizin des korrespondierenden Autors darzustellen, wurden 16 FDOK-Patienten an Lokalisationen vorhergehender WzE einer OP am betroffenen Kieferbereich unterzogen. Nach lokaler Anästhesie und Abklappen eines Mukoperiostlappens wurde die Kortikalisschicht entfernt. Alle Patienten zeigten – wie vorher diagnostiziert – FDOK im Markraum, das jenen Proben ähnlich war, wie in der Literatur

[6, 7] beschrieben und in Abb. 1 gezeigt. In allen Fällen erfolgte eine OP an zahnlosen Kieferbereichen in der Umgebung früherer WzE und in angrenzenden retromolaren Bereichen. Die FDOK-Proben mit einem Volumen bis zu $0,5 \text{ cm}^3$ wurden in einem trockenen, sterilen, 2 ml fassenden Fläschchen (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht) luftdicht gelagert und bei -20°C eingefroren.

Verarbeitung nekrotischer Gewebeproben und Zytokinanalyse

Am Institut für Medizinische Diagnostik (Berlin) wurden die Proben in einem Puffer aus $200 \mu\text{l}$ Proteaseninhibitor mechanisch homogenisiert (Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail; Roche Diagnostics). Das Homogenat wurde 15 Minuten lang bei 13400 U/min zentrifugiert, danach der Überstand abgeschöpft und weitere 25 Minuten bei 13400 U/min zentrifugiert. In den Überständen des Gewebehomogenats maßen wir das Chemokin Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (RANTES) oder auch in neuerer Bezeichnung C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5), Fibroblast-Growth-Factor (FGF)-2, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-ra), IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1) und Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α). Die Messung wurde mithilfe der Humanzytokin/Chemokin-Panel I nach Herstellerangaben durchgeführt (MPXHCYTO-60K; Merck KGRA) und die Ergebnisse am Luminex® 200™ mit der xPonent® Software (Luminex Co) ausgewertet.

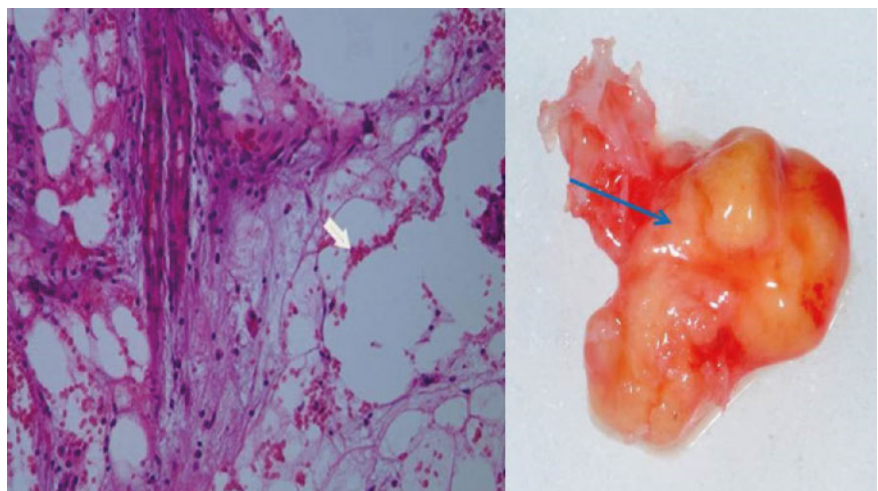


Abb. 1 Links: Mikroskopbild einer FDOK-Läsion mit Cluster von toten Fettzellen mit geringen Entzündungszellen im Medullarraum des Kiefers; nekrobiotische Adipozyten zentriert auf eine Kavitation des Kieferknochens mit deutlichen Zeichen von Osteonekrose (1:200). Rechts: FDOK-Gewebeprobe mit vollständig fettiger Umwandlung des spongösen Anteils des Kieferknochens.

Ergebnisse der Analyse von sieben Zytokinen bei osteonekrotischem und gesundem Kieferknochen

Die Mittelwerte von 19 gKK-Proben lauteten (pg/ml): FGF-2, 27,6; IL-1ra, 196,5; IL-6, 101,0; IL-8, 7,5; MCP-1, 20,3; TNF- α , 11,0; RANTES/CCL5 (R/C), 149,9 (s. Abb. 2). Vergleichswerte für gesunde und gKK-Patienten waren in der Literatur nicht verfügbar.

Zytokinanalyse im Weisheitszahnbereich des Kieferknochens

Die Ergebnisse der Multiplexanalyse von sieben Zytokinen in der WzE/RA-Kohorte (n=16) gemäß Abb. 2 werden mit den Mittelwerten von gKK verglichen. WzE/RA-Patienten zeigen erhöhte Entzündungssignale in den FDOK-Proben, die auf die WzE-Bereiche mit offensichtlicher unzureichender Wundheilung im Kieferknochen bei einem durchschnittlichen R/C-Wert von 4297,4pg/ml (± 2 ; 145,7), gegenüber 149,9pg/ml im gKK der randomisierten Kontrollgruppe zurückzuführen sind. Alle anderen Zytokine – außer FGF-2 und IL-1ra – waren unauffällig. Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Analyse ist die extreme Überexpression von R/C. Inflammatorische Botenstoffe wie IL-6, IL-8, MCP-1 und TNF- α waren in den Kieferknochen der WzE/RA-

Kohorte nicht in erhöhten Expressionsspiegeln anzutreffen.

Fallbericht

Der Fall einer 36-jährigen Patientin zeigt einen RANTES-Überschuss im Kieferknochen im Areal einer vorausgegangenen WzE. Ihre rechte Schulter war wegen RA mit Kortisoninjektionen behandelt worden. Die FDOK-Probe postoperativ im Bereich des rechten unteren Weisheitszahns zeigt einen fokalen Dichteverlust der medullären Knochenstruktur sowie ischämische und fettige Veränderungen im übrigen osteoporotischen Knochenmarkdefekt. Einzelne knöcherne Trabekel treten aus dem erweichten und gelblich veränderten Knochenmarksgewebe hervor. Die Multiplexanalyse dieser FDOK-Probe belegt einen 15-fachen Überschuss von R/C im retromolaren Bereich bei jahrelang zurückliegender WzE im Vergleich zu gKK. Der Entzündungsschmerz in der rechten Schulter der Patientin verschwand kurz nach Kürettage dieser FDOK.

Diskussion

Knochengewebe besitzt ein erhebliches Potenzial für Heilung, in einem komplexen Zusammenspiel von Knochenmetabolismus und Immunzellen. In einer Studie zu einer

normalen Wundheilung [8] wurden zur Charakterisierung der alveolären Knochenheilung nach Zahnextraktion an Mäusen eine Mikro-Computertomographie, histomorphometrische und molekulare Untersuchungen durchgeführt. Nach der anfänglichen Dominanz des Blutgerinnsels (0h), ist die Entwicklung von vorläufig unreifem Granulationsgewebe evident (nach 7 Tagen), gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Zellproliferation, Angiogenese und Infiltration von Entzündungszellen, mit Expressionsspitzen von Wachstumsfaktoren, Zytokinen (TNF, IL-10), Chemokinen und Rezeptoren, Matrixproteinen und mesenchymalen Stammzellen. Granulationsgewebe wird nach und nach durch reiferes Bindegewebe ersetzt (14 Tage), gekennzeichnet durch eine begleitende Verringerung der Entzündungsinfiltrate und anschließende erhöhte Knochenbildung. Der Heilungsprozess der Extraktionsalveole kann als abgeschlossen betrachtet werden (21 Tage), wenn die Zahnalveole durch Knochenbälkchen mit gut definierten Markkanälen gefüllt wird.

Von akut zu chronisch

Wechselspiel von TNF- α - zu RANTES/CCL5-Überexpression

Auch eine normale Wundheilung ist demnach immer mit einem „Zytokinsturm“ verbunden [8]. Trifft die verstärkte Ausschüttung von Zytokinen auch auf nicht gelungene Reparaturprozesse in Form unvollständiger Wundheilung zu? Die von uns erstmalig dokumentierte Überexpression von R/C, MCP-1, FGF-2 und IL-1ra kennzeichnet möglicherweise eine unvollständige Wundheilung im Kieferbereich [9]. Zusätzlich wird in einer Verstärkungsschleife die R/C-Expression durch TNF- α -Aktivität stimuliert: Dies bedeutet, dass akute Entzündungsprozesse, die vom inflammatorischen Zytokin TNF- α getragen sind, das systemisch-inflammatorische Potenzial von R/C aus FDOK-Arealen potenzieren können: TNF- α induziert eine zeit- und dosisabhängige Zunahme der R/C-mRNA-Expression und R/C-Protein-Freisetzung [10, 11]. Die TNF- α -Stimulation mesenchymaler Stammzellen führt bei Brustkrebs zu einer dosisabhängigen Expressionssteigerung von R/C im Tumor [12]. Forschungen zu R/C und rheumatoider Arthritis belegen den gleichen Mechanismus: In nicht stimulierten synovialen Fibroblasten war die Expression von mRNA für R/C nicht nachweisbar. Infolge

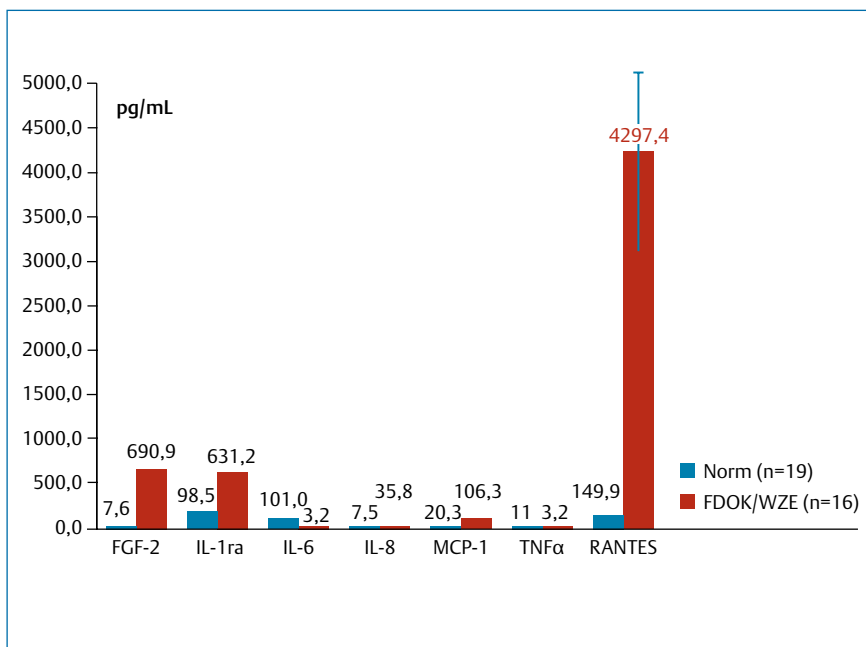


Abb. 2 Expressionsmuster von sieben Zytokinen bei gKK (n = 19) (pg/ml) und in FDOK (n = 16) aus Bereichen vorangegangener WzE bei RA-Patienten.

von Stimulierung mit den monozytären Zytokinen TNF- α und IL-1 β stieg sie jedoch zeit- und dosisabhängig an [13]. Volin fand bei rheumatoider Arthritis in der Synovialflüssigkeit bei mit TNF- α -stimulierten Fibroblasten des synovialen Gewebes 40- bis 50-fach höhere R/C-Spiegel als in unstimulierten [14].

R/C-aktivierte Chondrozytenfunktionen sind bei rheumatoider Arthritis mit Gelenkentzündung und Knorpelabbau verbunden. Zytokine wie IL-1 β und TNF- α spielen in diesem Prozess eine zentrale Rolle, da sie Anreize für die weitere Produktion von proinflammatorischen Mediatoren bilden, wodurch die Knorpelzerstörung gesteuert wird. IL-1 β und TNF- α induzieren die Produktion von anderen Zytokinen, einschließlich MCP-1/CCL2 und R/C, die in arthritischen Gelenken überexprimiert sind [15]. R/C wurde auch im menschlichen Endometrium nachgewiesen: Arima et al. untersuchten die Auswirkungen von Modulatoren der Endometriumfunktion, einschließlich Lipopolysaccharide (LPS), TNF- α , IL-1 β , IL-4 und IFN- γ , auf die R/C-Expression durch endometriale Stromazellen (ESC). Die Konzentration von R/C in der Kultur von nicht-stimulierten ESC lag unter der Nachweisgrenze. Die Konzentration von R/C wurde aber durch Zugabe von TNF- α und IL-1 β erhöht. Die Transkription von R/C in ESC wurde demnach durch TNF- α und IL-1 β in einer dosisabhängigen Weise angeregt [16]. Wolf et al. stellen fest, dass TNF- α die Expression des Lockstoff-Chemokins R/C in kultivierten mesangialen Mauszellen induziert [17]. Und auch bei kardiovaskulären Erkrankungen kann die Stimulationskette von TNF- α und IL-1 β zu R/C pathognomisch wirken: Die Aktivierung des Endotheliums ist ein kritisches Moment im Entzündungsprozess und mit Chemokinproduktion in Endothelzellen menschlicher Koronararterien verbunden. Infolge von In-vitro-Stimulierung mit TNF- α und IL-1 β stieg die R/C-Produktion in den Endothelzellen der Koronararterien deutlich an [18].

R/C-Überexpression im CARS

Die Rolle dieser Immuneffekte ist ein Problem beim Verständnis von FDOK, R/C und Systemerkrankungen. Während inflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-6 und Prostaglandine sich bereits in einem frühen Stadium einer akuten Verletzung oder Gewebeeinfektion ausbreiten, spricht vieles da-

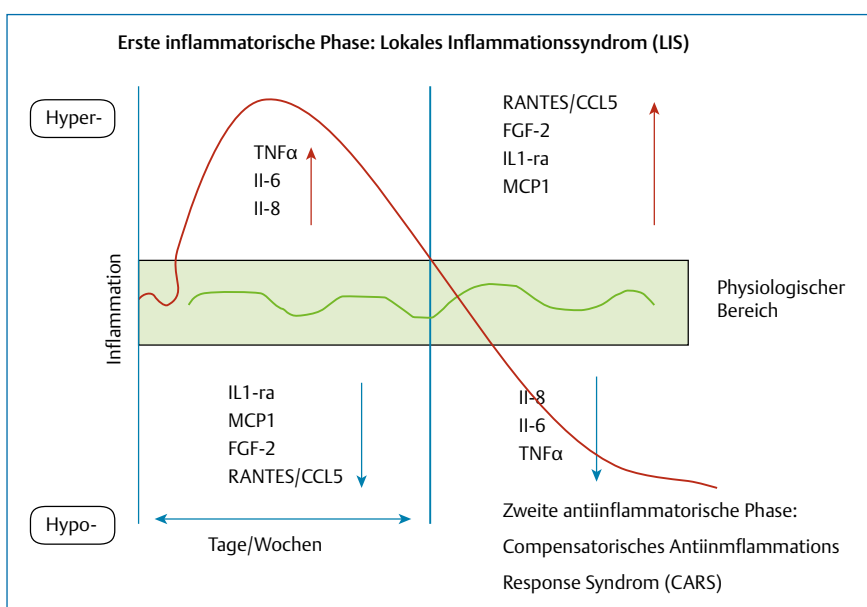


Abb. 3 Pro- und antiinflammatorische Zytokine im „Compensatorischen Antiinflammatorischen Response Syndrom“ (CARS) bei FDOK (nach [20]).

für, dass Chemokine wie R/C erst später aktiviert werden und die Umwandlung der akuten Belastung in einen chronischen Entzündungstrigger verursachen können. Neue Daten weisen darauf hin, dass, in Verbindung mit Gewebeschaden oder Infektion, eine ischämieinduzierte Expression von Chemokinen eine Zunahme der inflammatorischen Zytokine bewirkt [19]. Diese Kettenreaktion schildert ein septisches Funktionsmodell [20]: Wenige Tage nach der initialen Hyperinflammation eines lokalen Inflammationssyndroms treten antiinflammatorische Gegenregulationsmechanismen auf (kompensatorisches Antiinflammations-Response Syndrom, CARS), und zwar sowohl lokal im Gewebe am primären Infektfokus als auch systemisch [21]. Dabei muss dieses CARS lokal und systemisch nicht unbedingt zeitlich parallel laufen (s. Abb. 3). Das CARS ist durch Vorherrschen der entsprechenden antiinflammatorischen Zytokine (IL-4, IL-10 u. a.) gekennzeichnet, die lokal und/oder systemisch eine Hyporeagibilität des Immunsystems bewirken, mit dem Effekt einer unter Umständen über lange Zeit anhaltenden Phase der Immunsuppression. In dieser Phase einer Sepsis sind die Patienten hochgradig infektgefährdet [20]. Basierend auf den pathophysiologischen Erkenntnissen einer akut ablaufenden Sepsis lässt sich das Reaktionsschema aus Abb. 3 modifiziert auch auf die langzeitigen Folgen einer unvollständigen Wundheilung

im Kieferknochen übertragen: Im Bereich einer FDOK ist die zweite antiinflammatorische Phase, also das CARS, durch Überexpression von R/C, MCP-1, FGF-2 und IL-1ra gekennzeichnet [9]. Die massive Immunsuppression wie bei der Sepsis bleibt zwar aus, aber ähnlich systemrelevante Zytokinmuster chronifizieren und sind in einer FDOK regelmäßig zu finden. Dass Gesundheit durch Kontrolle der zytokinproduzierenden Mechanismen aufrechterhalten wird [22], bestätigen die hier vorgelegten Daten zur systemischen Verknüpfung der lokalen Zytokinprofile aus FDOK – mit Präferenz von R/C – mit immunologischen Erkrankungen verschiedenster Art.

Die Rolle von RANTES/CCL5 bei inflammatorischen Erkrankungen

R/C gehört der Familie der chemotaktischen Zytokine an, die als CC-Chemokine bekannt sind. R/C ist für T-Zellen, eosinophile Granulozyten und basophile Zellen chemotaktisch, und es spielt eine Schlüsselrolle beim Einschleppen von Leukozyten in Entzündungsherde. R/C beeinträchtigt die Immunreaktion auf mehreren Ebenen und spielt deshalb eine entscheidende Rolle bei pathologischen Beschwerden. Die chemotaktischen Eigenschaften von R/C senden T-Zellen, dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Mastzellen und basophile Zellen zu den Entzündungs- und Infektionsherden [23].

R/C ist auch ein wirksamer Aktivator von Leukozyten, die eine Schlüsselrolle bei vielen inflammatorischen Beschwerden spielen [24], also auch bei RA [25].

Die Rolle von R/C als Schlüsselmediator bei RA ist der Medizin gut bekannt; R/C wird durch menschliche Fibroblasten in der Synovia exprimiert und kann deshalb Teil eines progressiven Entzündungsprozesses sein, der eine RA begleitet [26]. RA ist durch die Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Synovialgewebe und die Synovia charakterisiert, die z.T. von der fortgesetzten Aufrechterhaltung der chemotaktischen R/C-vermittelten Reize abhängt. Die Chemoattraktant- und Aktivierungseffekte von Chemokinen auf Leukozyten identifizieren diese als potenziell ideale Kandidaten zur Vermittlung selektiver Entzündungsprozesse bei RA [27].

Studien zeigen, dass durch die Expression von R/C und IL-8 synoviale Fibroblasten am fortschreitenden Entzündungsprozess bei RA teilnehmen können. Die Feststellung, dass das genetische Codieren für diese Chemokine, je nach beteiligten Zytokinen, unterschiedlich geregelt wird, zeigt, dass die Art des Zellinfiltrats und das Voranschreiten der Entzündung wahrscheinlich vom Verhältnis stimulierender und inhibierender Zytokine abhängen [25]. Synoviozyten produzieren Synovialflüssigkeit und sezernieren viele dieser Effektormoleküle, die Entzündung und Gelenkdegeneration fördern [28]. Sie sind Teil eines komplizierten Systems autokriner und parakriner Faktoren. Laut Wang et al. verdichten sich die Hinweise auf eine Rolle von R/C bei der Pathogenese der RA und auf die potenzielle Auswirkung des R/C-Gens auf die Anfälligkeit für RA bei chinesischen Patienten: Ein Polymorphismus in der Promotorregion des R/C-Gens hängt mit der Anfälligkeit für RA beim chinesischen Volk zusammen [29]. Diese Schlussfolgerung könnte erklären, dass nur ein gewisser Prozentsatz der vielen Patienten mit FDOK-Läsionen unter einer RA leidet. Unterschiede in der genetisch definierten Anfälligkeit für R/C scheinen u. a. zu bestimmen, welche Erkrankung – aus den vielen, die mit hohen R/C-Spiegeln zusammenhängen – von der Signalübermittlung durch FDOK-erzeugtes R/C ausgelöst werden könnte.

Eine Zusammenfassung der Studienergebnisse gibt Hinweise darauf, dass R/C ein Schlüsselmediator bei jeder Art von Gelenk-

entzündung ist. R/C ist auch als Auslöser und Förderer von Krebs betrachtet worden [30]. Erhöhte R/C-Spiegel wurden im Primärtumor und den metastatischen Läsionen aller Patienten mit Brust- und Gebärmutterhalskrebs beobachtet. Die hohe Inzidenz und Intensität der R/C-Expression bei fortgeschrittenem Brustkrebs ist auffällig. Parallel zum Verlauf der Tumorerkrankung wurde eine begleitende R/C-Expression festgestellt, die sich als positiv bei Diagnose und als Indikator für die Prognose erwies. R/C-Expression scheint ein nützlicher Indikator zur Erkennung von Patienten mit schlechter Tumorprognose zu sein [31]. Der Verlauf von Brustkrebs kann von der Fähigkeit von R/C beeinflusst werden, direkt auf die Tumorzellen einzuwirken und ihr Wachstum zu fördern [32].

Zum Problem der Röntgendiagnose von FDOK-Läsionen

In früheren Studien haben wir gezeigt, dass FDOK sich nicht im konventionellen 2D-Röntgenbild darstellt [33]. Deshalb wird die Existenz einer FDOK und deren Bedeutung für den Organismus im Mainstream der Zahnmedizin größtenteils vernachlässigt. Zur Lokalisation einer Knochenmarkserweichung in FDOK-Läsionen über Messung der Knochendichte steht ein computergestütztes Transalveolar-Ultraschallgerät (TAU) [34] zur Verfügung. Die TAU-Bildgebung bildet die Porosität einer Kavitation im Kieferknochen genau und identifizierbar ab. Sie ist damit erheblich besser für die Entdeckung einer auch mikroskopisch nachweisbaren FDOK geeignet als Röntgentechniken. Die Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit eines TAU bei Diagnose und Bildaufbereitung der FDOK ist in vielen Veröffentlichungen belegt [35]. Wegen dieser diagnostischen Unsicherheiten bleiben FDOK-Kieferknochenerkrankungen bei Fällen mit Systemerkrankungen oft zahnmedizinisch unerkannt. Der fehlende Zusammenhang zwischen unauffälligem Röntgenbild einerseits und hyperaktivierten proinflammatorischen Signalkaskaden in entsprechenden FDOK-Bereichen andererseits verleiht diesem Phänomen eine Gewichtung als „stumme Entzündungsherde“.

Schlussfolgerungen

Nach unserer Auffassung ist die vorliegende Studie eine der ersten Untersuchungen zur potenziellen Korrelation zwischen RA,

Systemerkrankungen und ischämischen Kieferknochenläsionen bei FDOK. Dies ist ein Zusammenhang, über den mit den Begriffen „Kieferostitis“ oder „Restostitis“ seit Jahrzehnten spekuliert wird, ohne jemals die zytokingetragenen Expressionsmuster dahinter zu erkennen. Eine unzureichende Wundheilung an alten Lokalisationen einer WzE könnte auch eine Immunmodulation provozieren, die die Regeneration eines bereits geschädigten Immunsystems behindert. Zytokine Ungleichgewichte im Kieferknochen führen zu gestörter interner Signalübermittlung durch die R/C-Überexpression, die – neben RA – langfristig zu chronischen Pathologien wie Krebs, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen beitragen kann.

Wir sehen in einer FDOK, in der sich die medullären Ischämien und Hypoxien weiter und weiter von einem natürlichen, homöostatischen Zustand entfernen, eine neuartige Art von sukzessiv fortschreitender chronischer Infektion im Kieferknochen.

Schon 1929 kommentierten Boas und Michelson: „Wenn der Konflikt zwischen einem angreifenden Organismus und den Abwehrkräften des Körpers in einem Patt endet, so entsteht Chronizität“ [36]. Darum kann die Wiederherstellung eines geschädigten Systems eine komplementäre Kürettage von FDOK im Bereich einer WzE erfordern. So können Zahnärzte die unerwünschten Auswirkungen einer chronischen Entzündung vermeiden, die chronisch unter der Schmerzwahrnehmungsschwelle abläuft. Therapeutische Strategien, die die chronischen Entzündungsprofile einer FDOK fokussieren, könnten die Erkrankungsrate bei Patienten verringern. Eine kritischere Einstellung von Medizin und Zahnmedizin zur gestörten Wundheilung nach kieferchirurgischen Eingriffen kann eine anzustrebende klinische Umsetzung der dargestellten Untersuchung sein. ■

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0044-100067>

Literatur

- 1 Townsend MJ, McKenzie AN. Unravelling the net? Cytokines and diseases. J Cell Sci 2000; 113 (Pt 20): 3549–3550
- 2 Imbeau J. Introduction to through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) in dental medi-

- ne. *Cranio* 2005; 23 (2): 100–112
- 3 **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
 - 4 **Mankin HJ.** Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473
 - 5 **Ono K, editor.** Symposium: Recent advances in avascular osteonecrosis. *Clin Orthop* 1992; 277: 2
 - 6 **Graff-Radford SB, Simmons M, Fox L et al.** Are bony cavities exclusively associated with atypical facial pain and trigeminal neuralgia? Proceedings of Annual Meeting, Western USA Pain Society, Santa Fe, New Mexico; May 1988
 - 7 **Bouquot JE, Roberts AM, Person P et al.** NICO (neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis): Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 307
 - 8 **Vieira AE, Repeke CE, Ferreira Junior SdB et al.** Intramembranous bone healing process subsequent to tooth extraction in mice: micro-computed tomography, histomorphometric and molecular characterization. *PLoS ONE* 2015; 10 (5): e0128021. doi:10.1371/journal.pone.0128021
 - 9 **Lechner J, von Baehr V.** RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? *Int J Gen Med* 2013; 6: 277–290
 - 10 **Kwon OJ, Jose PJ, Robbins RA et al.** Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12 (5): 488–496
 - 11 **Panettieri RA Jr.** Tumor necrosis factor-alpha-induced secretion of RANTES and interleukin-6 from human airway smooth muscle cells: modulation by glucocorticoids and beta-agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26 (4): 465–474
 - 12 **Azenshtein E et al.** The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression – regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res* 2002; 62: 1093
 - 13 **Rathnaswami P et al.** Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES and interleukin-8 genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268 (8): 5834–5839
 - 14 **Volin MV et al.** RANTES expression and contribution to monocyte chemotaxis in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 89 (1): 44–53
 - 15 **Alaeddine N, Olee T, Hashimoto S et al.** Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1633–1643
 - 16 **Arima K, Nasu K, Narahara H et al.** Effects of lipopolysaccharide and cytokines on production of RANTES by cultured human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (3): 246–251
 - 17 **Wolf G, Aberle S, Thaiss F et al.** TNF- α induces expression of the chemoattractant cytokine RANTES in cultured mouse mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 44: 795–804
 - 18 **Briones MA et al.** Expression of chemokine by human coronary-artery and umbilical-vein endothelial cells and its regulation by inflammatory cytokines. *Coron Artery Dis* 2001; 12 (3): 179–186
 - 19 **Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S.** Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12 (1): 55–61
 - 20 **Glück T, Opal SM.** Advances in sepsis therapy. *Drugs* 2004; 64: 837–859
 - 21 **Straub RH, Hrsg.** Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen. Band 2: Spezielle Pathophysiologie. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 2007
 - 22 **Ramesh G, MacLean A, Philipp M.** Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/480739
 - 23 **Levy JA.** The unexpected pleiotropic activities of RANTES. *J Immunol* 182 (7): 3945–3946
 - 24 **von Luettichau I, Nelson PJ, Pattison JM et al.** RANTES chemokine expression in diseased and normal human tissues. *Cytokine* 1996; 8: 89–98
 - 25 **Rathnaswami P, Hachicha M, Sadick M et al.** Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268 (8): 5834–5839
 - 26 **Hirano F, Kobayashi A, Hirano Y et al.** Thrombin-induced expression of RANTES mRNA through protease activated receptor-1 in human synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (9): 834–837
 - 27 **Robinson E, Keystone EC, Schall TJ et al.** Chemokine expression in rheumatoid arthritis (RA): evidence of RANTES and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β production by synovial T cells. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (3): 398–407
 - 28 **Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I et al.** Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Res* 2002; 4 (2): 126–133
 - 29 **Wang CR, Guo HR, Liu MF.** RANTES promoter polymorphism as a genetic risk factor for rheumatoid arthritis in the Chinese. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (3): 379–384
 - 30 **Soria G, Ben-Baruch A.** The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett* 2008; 267: 271–285
 - 31 **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; 4 (11 Suppl): 940–943
 - 32 **Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H et al.** Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (2): 285–289
 - 33 **Lechner J.** Validation of dental X-ray by cytokine RANTES – comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014; 6: 71–79
 - 34 **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
 - 35 **Bouquot J, 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
 - 36 **Boas EP, Michelson N, Doane JC.** The challenge of chronic diseases. *Am J Nurs* 1930; 30: 372–373



*Dr. Dr. (PhD) med. dent. Johann Lechner
Grünwalder Str. 10A
81547 München
drlechner@aol.com*

Johann Lechner, Zahnarzt und Heilpraktiker, ist seit 1980 in eigener Praxis niedergelassen. Tätigkeitsschwerpunkt: Ganzheitliche Zahnmedizin (Störfelddiagnostik und -sanierung, metallfreie Keramikversorgung und Implantate, Amalgamsanierung); 2002 Österreichisches Ärztediplom für ganzheitliche Zahnmedizin; zahlreiche Publikationen

*Dr. med. Volker von Baehr
Nicolaistr. 22
12247 Berlin
vbaehr@imd-berlin.de*