

# Aseptisch-avaskuläre Osteonekrose

## Lokale „silent inflammation“ im Kieferknochen und RANTES/CCL5 Überexpression

Von Dr. Dr. (PhD) med. dent. Johann Lechner und Dr. Sabine Schütt

### Hintergrund und Zielsetzung

Chronische Erkrankungen mit unbekanntem Auslöser nehmen zu. Gleichzeitig erkennt die immunologisch orientierte Medizin in verstärktem Maße, dass hinter zahlreichen Erkrankungen chronisch entzündliche Prozesse stehen, ohne Beteiligung akut-bakterieller Entzündungen. Grundlage dieser Phänomene ist ein Immunsystem, das ständig durch übersteuerte Zytokine getriggert wird. Diese Trigger führen zur Stimulation von verschiedensten Signalwegen, die zu chronischen Erkrankungen führen [1]. Gleichzeitig ist kein anderes Organ mehr chirurgisch-invasiven Eingriffen ausgesetzt als der Zahn-Kieferbereich: Zahnextraktionen im Wechselgebiss, operative Weisheitszahnentfernungen, Wurzelfüllungen an entzündeten Zähnen und dentale Implantationen bringen mögliche Wundheilungsstörungen mit sich. Daraus resultierende Defektheilungen und insuffiziente Knochenneubildungen als dentale Form einer „silent inflammation“ sind damit vorprogrammiert [2].

### Material und Methoden

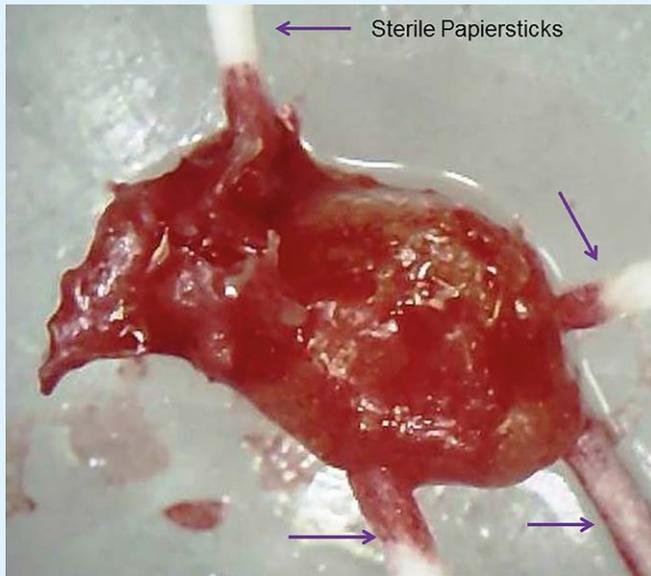
In der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision“, (ICD-10) [3] sind unter Ziffer M87.0 die Begriffe „idiopathische aseptische Knochennekrose“ und „avaskuläre Knochennekrose“ zu finden. Code M87.08 bezieht auch die Schädelknochen und den Kieferknochen (KK) ein. Die Begriffsanalyse zeigt mit „idiopathisch“, dass eine klare Ursache in aller Regel nicht vorliegt oder unerkannt bleibt. In der Orthopädie werden die Begriffe zu „aseptisch avaskuläre Knochennekrose“ zusammengefasst. Avaskulär ist physiologisch mit einer Stoffwechselstörung mit begleitender Ischämie und Sauerstoffmangel verbunden. Diese verminderte Gefäßversorgung gilt als mögliche Ursache einer chronischen Knochennekrose.

Das hierzu untersuchte Kollektiv besteht aus 24 Patienten/-innen, die alle zu Diagnose und Therapie wegen immunologischer Systemerkrankungen oder chronischer Schmerzen im

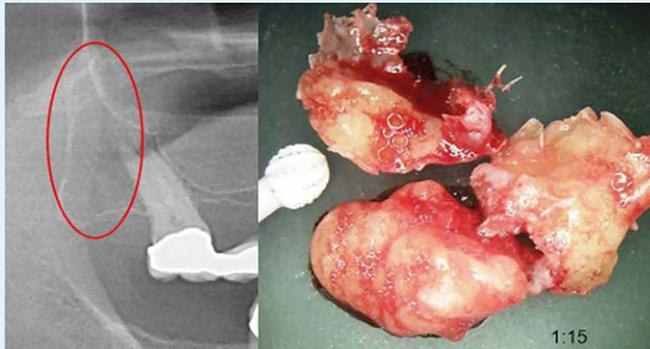
Trigeminusbereich kamen, um eine Beteiligung von fettig-degenerativen Osteonekrosen/Osteolysen im KK (FDOK) als möglichen Auslöser ihrer Grunderkrankung zu behandeln [4]. Im Bereich einer FDOK liegen ausgedünnte und ausgehöhlte Spongiosa- und Markräume vor. Die einer FDOK mikroskopisch ähnlichste medulläre Knochenläsion ist die ischämisch-aseptische osteonecrosis in jawbone (IAOJ) [5, 6]. Alle 24 FDOK-Proben zeigen klinisch diese Fettklumpen, wie in Abb. 1 gezeigt, mit einer überwiegend fettigen Veränderung des Kieferknochens im linken Bild. Studien zeigen [7], dass FDOK denjenigen Läsionen ähnelt, die in den Röhrenknochen auch durch Ischämie und begleitendem Knochenmarksödem auffallen. Eine FDOK scheint der Übergang von der akuten Entzündung einer zahnärztlichen Extraktionswunde zu einem chronisch inflammatorisch wirkenden Kieferareal zu sein, anstelle einer ungestörten Wundheilung. Bei den 24 FDOK-Patienten des Kollektivs wurde an jeweils einem betroffenen Kieferbereich eine Kieferoperation durchgeführt. Im Markraum war bei allen Patienten FDOK zu finden, die jenen Proben ähnlich war, die in der Literatur [8, 9] beschrieben und in Abb. 1 gezeigt sind.



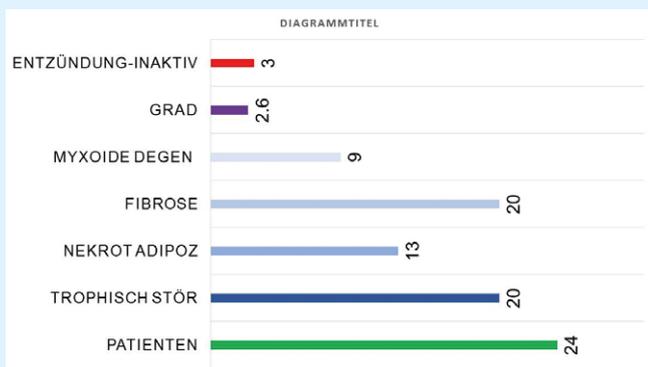
**Abb. 1:** Morphologie einer fettig-degenerativen Osteolyse im Kieferknochen (FDOK)



**Abb. 2:** Papier-Pins als Poolprobe innerhalb eines FDOK-Fettklumpens



**Abb. 3:** Linkes Bild: Messung der Röntgendichte im 2D-OPG eines FDOK-Areals im Unterkiefer rechts regio 48/49. Rechtes Bild: Morphologie der entnommenen FDOK-Anteile mit Größenvergleich zur Kugelfräse ( $\phi = 0,6$  mm)



**Abb. 4:** Histologische Charakteristika der 24 FDOK-Proben, wobei nur bei 12 % „Entzündungszellen, aber inaktiv“ gefunden wurden

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zur Polymerase-Kettenreaktion (PCR – ein Verfahren zum DNA-Nachweis der parodontopathogenen Markerbakterien) inserieren wir in die typischen medullären Fettklumpen vier sterile Papiersticks nebeneinander (Abb. 2), belassen die Pins für 20 Sekunden und senden die Pins gepoolt im vorgesehenen Gefäß an das Labor (Abb. 2).

Zur Objektivierung der Röntgen-Diagnostik der FDOK-Areale benutzen wir die 2D-OPG-Röntgen-Dichte (OPG-RöDi), die das KODAK 9000 Extraoral-Imaging-System-Röntgengerät als numerische Größe ermöglicht [10]. Abb. 3 zeigt im linken Anteil einen unauffälligen retromolaren Kieferbereich mit einer OPG-RöDi von 150, was einem gesunden KK entspricht [10]. Der rechte Anteil zeigt die dort entnommene FDOK-Probe im Größenvergleich mit einer Keramik-Kugelfräse ( $\phi = 0,6$  mm) (Abb. 3).

## Ergebnisse

### Histologie

Die pathohistologische Definition der FDOK zeigt fünf Charakteristika: „chronisch-trophische Störung“, „nekrotisch veränderte Adipozyten“, „regelmäßig deutlich vermehrte veränderte Fettzellen“ und „myxoide Degeneration des Fettgewebes“ und „Entzündungszellen“. Enthält ein FDOK-Befund alle vier Begriffe, wird er mit Grad 4 bewertet, wenn nur drei dann mit 3 usw. Zusätzlich wird das Vorliegen von Entzündungszellen und deren Intensität bewertet. Histologisch zeigen drei Proben (= 12 %) Entzündungsprozesse, aber nur in inaktiver Form, also nicht akut-entzündlich. Unauffällig, im Sinne von „gesund“, ist keine der Proben, da jede mindestens zwei positive oben genannte Parameter zeigt. Fibrose und Ischämie sind die häufigsten Befunde (Abb. 4).

### PCR Analyse der FDOK auf Bakterien-DNA

Bis auf zwei Proben lässt sich in keiner weiteren Probe (= 22) eine bakterielle Besiedelung nachweisen.

### Zytokin-Analyse der FDOK

FDOK-Areale definieren sich durch hohen Gehalt an R/C während normaler KK dies nicht zeigt [4]. Abb. 5 zeigt die Überexpression von R/C in den 24 FDOK-Proben im Mittel (= 4184.4 pg/ml, SD =  $\pm 3825.7$ ) und innerhalb der vier Krankheitsgruppen im Vergleich zu 19 gesunden Kieferproben (= 149.9 pg/ml): CFS 6078.4 (n = 6); Neuralgien 6130.3 (n = 6); Brustkrebs 1925.5 (n = 5); Rheuma 2591.4 (n = 7) (Abb. 5).

### Röntgendichte im FDOK-Areal

Der Mittelwert der präoperativen OPG-RöDi in den FDOK-Arealen des Kollektivs (n = 24) beträgt 140,6 (SD  $\pm 28.83$ ).

### Korrelation von Röntgendichte und RANTES-Gehalt in FDOK-Proben

Ohne die in Abb 6 rot markierten Proben ist diese signifikant zwischen Röntgendichte und R/C-Expression von  $55p=0,010$ .

# OroTox®

## Zahngesundheit ist messbar!

Frühzeitige Bestimmung von infektions- und füllungsbedingten Giften.

Möglicher Einsatz bei:

- Wurzelgefüllten Zähnen
- Kieferostitis / NICO
- sonstigen Zahnstörfeldern



OroTox® International | Grünwalder Str. 1 | D-81547 München  
Tel.: +49 / (0) 89 - 38 17 91 05 | [www.orotox.de](http://www.orotox.de) | [office@orotox.de](mailto:office@orotox.de)

\*Der Rabatt ist gültig bis 31.05.2018 und bezieht sich lediglich auf die Bestellung von OroTox-Reagenzien.

Für Neukunden:  
Registrieren, bestellen und Code aktivieren:

Für Bestandskunden:  
Einloggen, bestellen und Code aktivieren:

[www.orotox.de/anmeldung](http://www.orotox.de/anmeldung)

Rot markierte Proben zeigen aber individuell den größten Widerspruch zwischen hoher RöDi – was einem gesunden KK entspricht – und überschießender R/C-Signalgebung (Abb. 6).

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den vier von uns verwendeten Parametern zur Diagnose eines intraossären Entzündungsprozesses zeigen drei (präoperative OPG-Röntgendichte, Histologie und PCR-Bakterien-Analyse der fettig-degenerativ nekrotisierten Markanteile) keine Positivreaktionen im Sinne einer klassischen Entzündungsreaktion. Auffällig ist nur die circa 30ig-fache Überexpression von R/C (pg/ml) in den FDOK-Proben.

### Diskussion

Die Diskussion stellt vier klinische Bewertungen zur Darstellung einer ischämisch-aseptischen Osteonekrose im Kieferknochen (IAOJ) [6] einander gegenüber. **Die histologischen Befunde zeigen**, dass die in FDOK-Arealen vorzufindenden Minimalheilungen sich von lokalen hypoxisch-ischämischen Konditionen der degenerativen Fettstrukturen ableiten. Eine kritische Balance zwischen Reparatur und proinflammatorischen Faktoren bestimmt das klinische Bild einer unvollständigen Wundheilung im KK, zum Beispiel nach operativen Zahn- und Weisheitszahnoperationen [11]. Massiv akut ausgebildete Entzündungszellen sind in keiner der 24 Proben zu finden. FDOK-Areale scheinen besondere Probleme in der zahnärztlichen Röntgendiagnostik zu bereiten [10]. Erhebliche Einschränkungen bei der Beurteilung des spongiösen Knochens sind zu berücksichtigen [12, 13, 14]. Für die Phänomene einer FDOK, die nicht mit einer klassischen Osteomyelitis zu verwechseln und deren Ätiologie bislang wenig bekannt ist [15], beschreiben Autoren das Problem der radiografischen Darstellung einer „unsichtbaren Osteomyelitis“ [16]. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass die optisch beurteilte OPG-RöDi keinen Hinweis auf AIOJ/FDOK gibt (Abb. 7).

Nachdem bis auf zwei Proben keinerlei Hinweise auf eine bakterielle Besiedelung mit parodontopathogenen Markerkeimen in den PCR-Poolproben gefunden wurden, kann eine bakterielle Beteiligung an FDOK als mikrobieller Triggerfaktor ausgeschlossen werden. Was kann darüber hinaus der Träger der Inflammation sein? Die Antwort auf diese Frage finden wir in

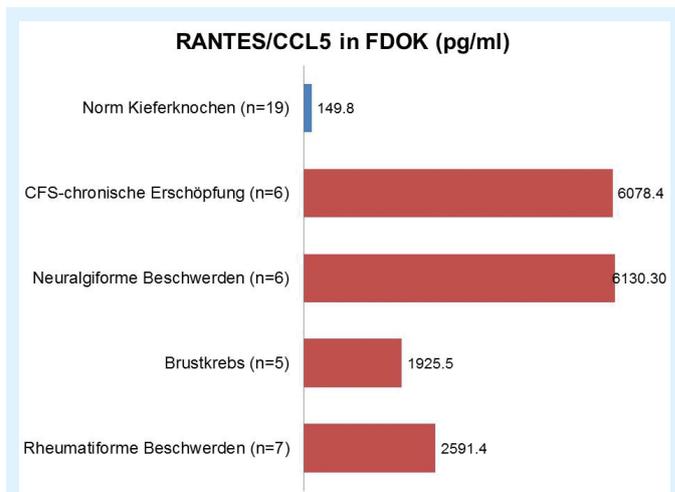


Abb. 5: Vergleich der RANTES/CCL5 Expression aus 19 gesunden Kieferproben (blaue Säule) mit 24 FDOK Proben bei vier Gruppen von Patienten mit ISDs (rote Säulen)

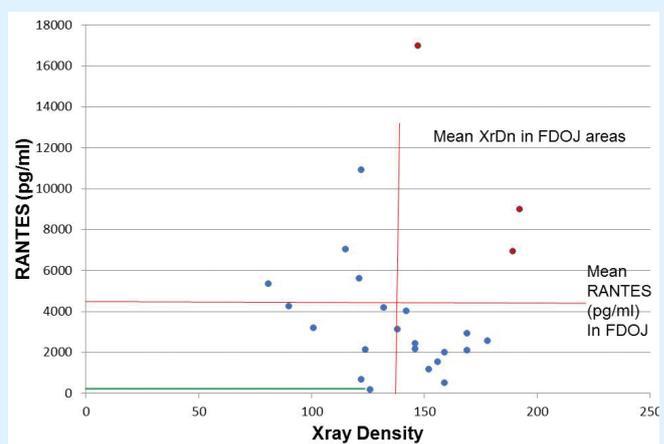
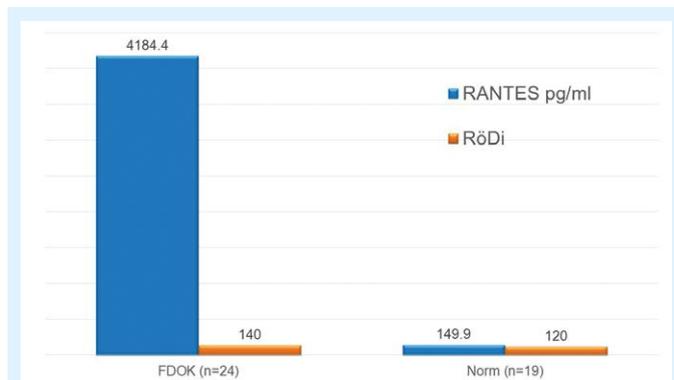


Abb. 6: Korrelation von Röntgen-Dichte und RANTES-Gehalt in FDOK: Rote Linien zeigen Mittelwerte des FDOK-Kollektivs; grüne Linie entspricht gesundem Kieferknochen

der Zytokin-Analyse der FDOK: Nachdem weder die Histologie noch die PCR-Analyse noch das 2D-OPG pathologische Knochenprozesse belegen, liegt der auffälligste Widerspruch in der 30ig-fach hyperaktivierten R/C-Signalgebung. Diese ist der einzige positive Parameter einer lokalen Entzündungsreaktion. 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 [17, 18]. Durch die 30ig-fach erhöhten R/C-Werte gegenüber normalem KK, waren diese Areale eindeutig als inflammatorisch belastete Kieferbereiche definiert. Während die Akutzytokine TNF-a und Il-6 während der Wundheilung eine adaptive Reaktion darstellen, um eine Krankheit zu überwinden, läuft die R/C-Überexpression außerhalb der adaptiven Normreaktion ab und stellt eine chronisch maladaptive Antwort dar [19]. Zytokine Ungleichgewichte im KK führen zu interner Signalübermittlung durch die zusätzlichen R/C-Überschüsse, die langfristig zu chronischen Pathologien wie Krebs, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen sowie zu neurodegenerativen Prozessen führen können [20, 21, 22, 23, 24]. Damit zeigt sich, dass jede der immunologisch-systemischen Erkrankungen des Patientenkollektivs mit einer lokal überexprimierten R/C-Signalegebung zusammenhängen könnte. Wir konnten zeigen, dass ein FDOK-Areal sich nicht im Röntgenbild darstellt, sodass seine Diagnose durch 2D-OPG nicht möglich ist. Die Begrenzung der Rö-Diagnose bei den Knochenödemen in FDOK machen die Messung der Knochendichte mittels eines Trans-Alveolar-Ultraschallgerätes (TAU) notwendig [25]. TAU bildet Kavitäten im Kieferknochen genau und identifizierbar ab und ist damit erheblich besser zur Diagnose einer FDOK geeignet als 2D-OPG.



**Abb. 7:** Vergleich RANTES/CCCL5 Expression und OPG-Röntgendichte in FDOK-Arealen des Kollektivs zu Normwerten gesunden Kieferknochens

	Apikal/Intradental Pulpitis/Abszess	Parodontal Parodontitis	Intraossär akut Osteomyelitis	Intraossär „silent“ FDOK
Rö sichtbar	+	+	+	0
Bakterien	+	+	++	0
Schmerzen	+	+	+	0
Histologie- Entzündung	+	++	+++	0
Histologie- Trophik/Ischämie	0	0	0	+++
Zytokine	-	IL-6/TNF-a	IL-6/TNF-a	RANTES/CCCL5
Systemwirkung	Schmerz/Sepsis	+	septisch	+++

**Abb. 8:** Übersicht mit vier Formen von Entzündungen im Kieferbereich

**Zusammenfassend** setzen wir hier R/C-Überexpression aus KK in Korrelation zu den üblichen Diagnose-Werkzeugen. Trotz der negativen Befundung einer FDOK im 2D-OPG, in den histologischen Entzündungs-Parametern („keine Entzündungszellen nachweisbar“) und in den PCR-Parametern ist die R/C Überexpression die Erklärung zu einer möglichen Systemwirkung einer „silent inflammation“ im IAOJ/FDOK-Areal. Daraus ergibt sich eine Übersicht mit vier Formen von Entzündungen im KK, analysiert nach Röntgen-Sichtbarkeit, Bakterieneinschluss, Schmerzen, R/C-Chemokinprofil und Systemwirkung (Abb. 8).

## Schlussfolgerung

Überaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins R/C in FDOK stehen in Verbindung zu komplexen chronischen Erkrankungen. Quelle dieser „Inflammation“ sind die von uns als „fettig-degenerative Osteolysen des Kieferknochens“ (FDOK) benannten medullären Kavitäten. Physiologisch entspricht die FDOK einer asymptomatischen AIOJ. Als klinische Schlussfolgerung stehen fünf Konsequenzen im Raum:

1. Wegen des Fehlens von Bakterien in einer FDOK/AIOJ ist die therapeutische Verordnung von Antibiotika wenig sinnvoll,
2. In der präoperativen Analytik genügt ein 2D-OPG nicht zum Ausschluss einer FDOK/AIOJ
3. In der postoperativen Analytik genügt es nicht, sich auf fehlende histologisch definierte Entzündungszellen zu konzentrieren: Die klassisch „schulmedizinischen“ Parameter der Definition von „Entzündung“ bedürfen der Erweiterung um Entzündungsmediatoren – hier im KK speziell R/C
4. Die inhaltliche Erweiterung des intraossären Entzündungsbegriffs um die Expression von R/C könnte eine lokal fixierte Zahnheilkunde um integrative Dimensionen erweitern
5. Zur Umsetzung wird ein Analyseinstrument benötigt, um FDOK/AIOJ darzustellen, komplementär zur Rö-Diagnostik. Aus klinischer Erfahrung und wissenschaftlichen Publikationen [26] bietet sich hierfür eine transalveolare Ultraschallmessung (TAU) zur quantitativen Bestimmung der Knochendichte an.

Mit dieser Arbeit konnte der im ICD-10 unter Code M87.0 festgelegte Begriff einer „idiopathisch aseptisch-avaskulären Knochennekrose“ als Träger einer sogenannten „silent inflammation“ klinisch definiert werden. Zu fordern ist, dass diesen subchronischen Entzündungserscheinungen in Medizin und Zahnmedizin eine größere Aufmerksamkeit bei systemisch-immunologischen Krankheiten gewidmet wird.

*Der Original-Artikel ist nach Peer Review in Englisch im PubMed indexierten Journal of Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry im September 2017 zur Publikation angenommen und im November 2017 erschienen und ist hier gekürzt wiedergegeben.*

Verfasser: Dr. Dr. (PhD) med. dent. Johann Lechner  
Grünwalder Str. 10A, 81547 München  
drlechner@aol.com, Tel +49 89 6970055, Fax +49 89 6925830

Literatur beim Verfasser