



Mehr als zwei Drittel der Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit humanen Papillomaviren (HPV). Dabei stellen vor allem sogenannte Übergangsschleimhäute der Gebärmutter, des Penis oder der Analregion, aber auch die des Oropharynx und der Mundhöhle typische Lokalisationen der Infektion dar. Beispielweise gelangen die Viren über Sexualpraktiken in die Mundhöhle, wo sie durch Zellproliferation der infizierten Basalzellen hyperplastische und papillomatöse Läsionen hervorrufen können.

Humane Papillomaviren in der Mundhöhle – Teil 1

Dr. Florian Kaatz, Univ.-Prof. Dr. Torsten W. Remmerbach

Einige HPV-Typen treten in Form benigner Mundschleimhautveränderungen auf, andere wiederum erhöhen das Risiko, an einem Karzinom des Mund- und Rachenraums zu erkranken.¹³ Papillomaviren können „epitheliale Nischen“ unterschiedlicher anatomischer Gebiete, wie bspw. die Krypten der Tonsilla palatina, befallen und sich unbemerkt vermehren.⁷ Studien zufolge sind 4,9 bis 7,7 Prozent der gesunden Weltbevölkerung Träger von HPV in der Mundhöhle.¹⁹ Epitheliale Nischen können folglich eine Art Reservoir für bestimmte HPV-Typen darstellen, wobei die genauen Zusammenhänge hinsichtlich des Gewebetropismus, also die Präferenz der Viren zu verschiedenen Geweben, nicht vollständig geklärt sind.² Faktoren, wie bspw. die Beschaffenheit und Zusammensetzungen der einzelnen Epithelien und ihrer unterschiedlichen Zellen, die unterschiedlichen HPV-Typen, als auch die Wirtsabwehr spielen dabei eine wichtige Rolle.⁷ In der Literatur existieren nur wenige Studien über das Vorkommen HPV-induzierter Läsionen, wie Papillome oder Leukoplakien, im Bereich des retromolaren Trigonums. Hierbei stellt das retromolare Trigonum aus anatomischer Sicht eine besondere epitheliale Region

dar. An ihr beginnt der Übergang von Mundhöhle zum Oropharynx. Diese Region durchlaufen wichtige Gefäß- und Nervenbündel des Kiefers, und es grenzt an anatomische Strukturen wie Knochen- und Lymphgewebe, die auch in der Tumorchirurgie von Bedeutung sind. Gleichzeitig wird der häufigste ambulante chirurgische Eingriff, die operative Weisheitszahnentfernung, in diesem retromolaren Trigonum durchgeführt.¹⁵ Im folgenden Artikel wird diese Zone aus anatomischer Sicht näher betrachtet und die mögliche Existenz einer oralen epithelialen Nische für humane Papillomaviren diskutiert.

Differenzierung und Gewebetropismus: Gattungen der humanen Papillomaviren

Diese zählen zur Familie der Papillomaviridae, sie besitzen eine doppelsträngige DNA und lassen sich den unbehüllten Viren zuordnen.¹⁶ Es gibt eine Vielzahl verschiedener HPV-Typen, wobei die Anzahl neu entdeckter DNA-Sequenzen stetig steigt. Vermutlich existieren über 400 verschiedene Subtypen, wobei nicht jede neu entdeckte DNA-Sequenz als ein neuer HPV-Typ identifiziert und klassifiziert werden kann.³ The Interna-



Dr. Florian Kaatz
[Infos zum Autor]



Univ.-Prof. Dr. Remmerbach
[Infos zum Autor]



Literatur

tional Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institute, Karolinska University, Schweden, Stockholm), gegründet 1985 in Heidelberg, überprüft DNA-Sequenzen neuer HPV-Typen und ordnet sie nach Vergabe von Typen-Nummern den verschiedenen Gattungen zu, wobei das gesamte Genom entschlüsselt und als Klon-Kopie dem Institut vorliegen muss. So ermöglicht das HPV-Reference Center einen internationalen Vergleich neuer Gen-Sequenzen mit bereits aufgenommenen Sequenzen.²⁰ Aktuell sind 226 verschiedene HPV-Typen gelistet, die in die Gattungen Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- und Nupapillomaviren unterteilt werden (Abb. 1).³¹ Durch den Vergleich der unterschiedlichen Viren-DNA-Sequenzen, vor allem im Bereich der L1-Nucleotid-Sequenz, lassen sich die HPVs voneinander unterscheiden. Um als ein eigenständiger HPV-Typ klassifiziert und den fünf verschiedenen Gattungen zugeordnet werden zu können, muss ein Unterschied von mindestens zehn Prozent in der L1-Nucleotid-Sequenz vorhanden sein (Abb. 2).⁷

Low- und High-risk-HPV-Typen

Humane Papillomaviren lassen sich in low-risk- (LR-HPVs) und high-risk-HPVs

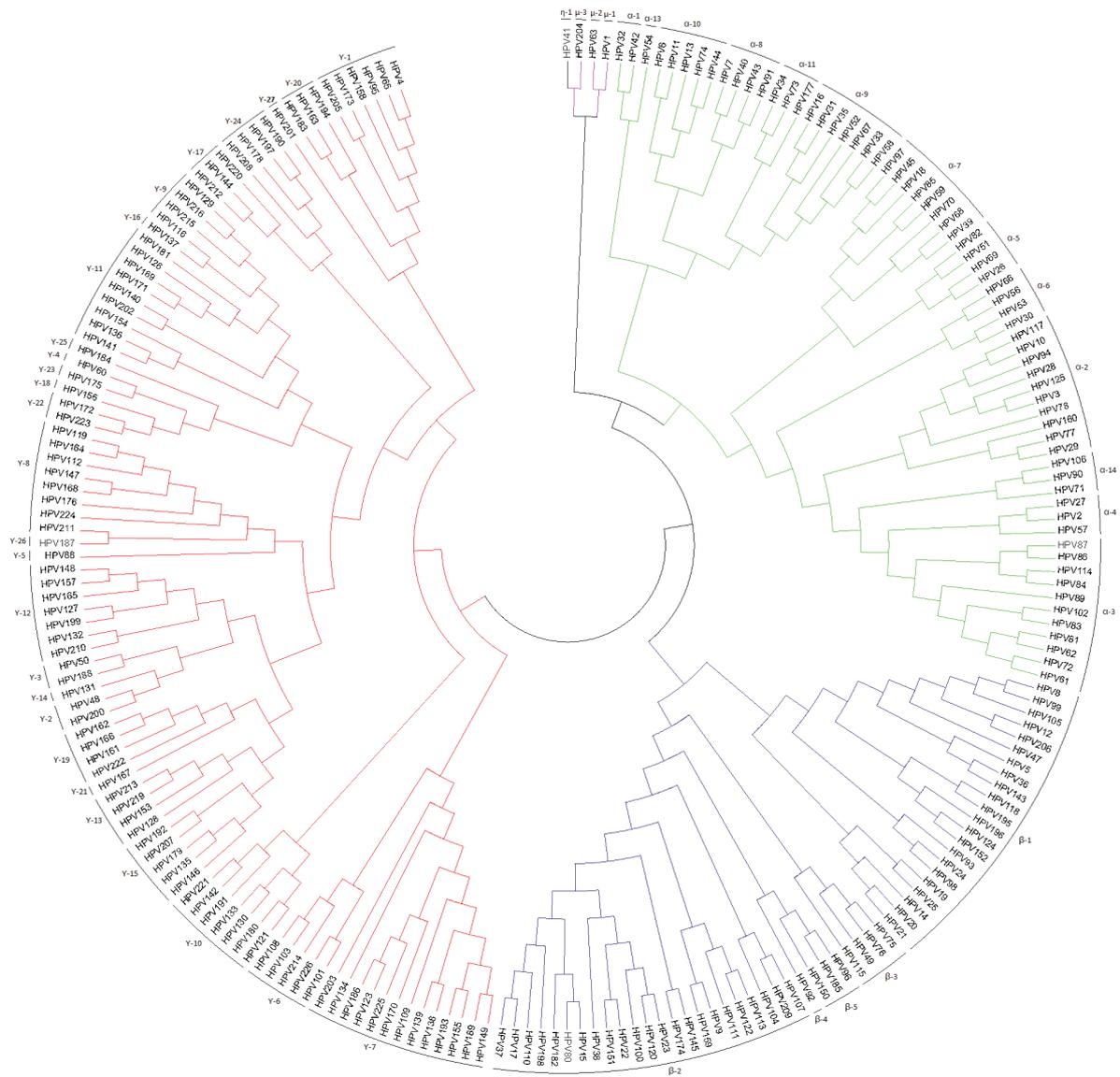


Abb. 1: Phylogenetic tree der verschiedenen HPV-Typen. Unterteilung humanes Papillomavirus in die Gattungen: Alpha = grün, Beta = blau, Gamma = rot, Mu = pink, Nu = schwarz.³⁰

(HR-HPVs) unterteilen. LR-HPVs sind vor allem für die Entstehung klassischer Warzen (*Verruca vulgaris*) auf Haut und Schleimhaut verantwortlich. Sie zählen zu den benignen virusbedingten epithelialen Tumoren, wonach sie durch topische oder chirurgische Maßnahmen therapiert werden können. Beispielsweise sind die LR-HPV-Typen 6 und 11 entscheidend bei der Entstehung der Papillome im Mund- und Genitalbereich beteiligt.¹⁷ HR-HPVs, wie bspw. HPV-16 oder -18, haben aufgrund spezifischer Onkoproteine einen kanzerogenen Effekt: Sie verändern den Zellzyklus, in dem sie ihn beschleunigen. Beispielsweise verhindern sie die Apoptose und stören die Differenzierung von Basalzellen zu reifen Keratinozyten, woraus ein undifferenziertes Wachstum der Epithelzellen resultiert.¹⁰

LR- und HR-HPVs tragen jeweils diese Onkogene, deren Produkte, die Proteine E6 und E7, mit den zellulären Tumorsuppressorproteinen (z. B. p53) interferieren und deren Wirkung verändern. Ein wesentlicher Unterschied zwischen LR- und HR-HPVs liegt jedoch in der Aktivität dieser Onkoproteine. Ihre modulierenden Wirkungen auf den Zellzyklus sind wesentlich geringer, als die der HR-HPVs.⁶ Über 70 Prozent der Karzinome des Oropharynx treten in Verbindung mit HR-HPVs auf, wohingegen nur sechs Prozent der Karzinome der Mundhöhle HR-HPV assoziiert sind.²

Gewebetropismus

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der Papillomaviren liegt in der Infektion verschiedener anatomischer Regionen des Menschen. Die Viren der Alpha-

Genera befallen Haut und Schleimhaut. Viren der Gattung Beta-, Gamma-, Mu- und Nupapillomaviren werden vorrangig der Haut zugeordnet. Dennoch gibt es Studien, die zeigen konnten, dass Schleimhäute des Nasopharynx auch von Beta- oder Gammapapillomaviren befallen sein können.⁹ Die humanen Papillomaviren einer Gattung weisen weitere Unterschiede innerhalb ihrer DNA-Sequenzen auf, wonach sie in die jeweiligen Typen eingeteilt werden. Beispielsweise ähneln sich die DNA-Sequenzen von HPV-6 und -11 zu 85 Prozent und gehören zur Genera der Alphapapillome. Beide Typen verursachen die Bildung klassischer Papillome, jedoch an ganz verschiedenen Körperregionen – in der Genitalregion und oral.⁶ Dieser Gewebetropismus ist noch nicht vollständig verstanden, kann jedoch als die Interaktion zwi-

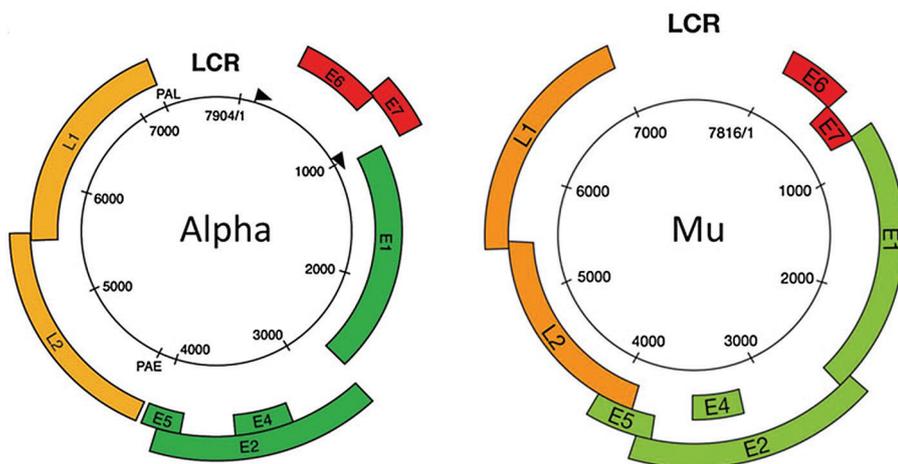


Abb. 2: Aufbau des Genoms von Alpha- und MU-Papillomaviren.⁶ Zur Unterscheidung der verschiedenen Gattungen werden die DNA-Sequenzen der HPVs miteinander verglichen. Dabei stellt die L1-Nucleotid-Sequenz die wichtigste zu unterscheidende Sequenz dar.

schen der Expression virusspezifischer Gene und den jeweiligen epithelialen Regulationsfaktoren aufgefasst werden.⁷ HPVs kreieren Mechanismen, das Immunsystem zu umgehen, bestimmte anatomische Gebiete zu befallen und sich in diesen epithelialen Nischen geschickt einzunisten und sich zu vervielfältigen. Dabei unterliegt diese Nischenadaptation der Viren weiteren Faktoren, wie der Zusammensetzung des bakteriellen Milieus und der zellulären Beschaffenheit dieser Nischen, der Expression spezifischer Proteine, wie den Onkoproteinen E6 und E7 und deren Affinität und Interaktion mit speziellen Zellproteinen.^{7,10}

Das retromolare Trigonum

Das retromolare Trigonum (rTR) ist der Raum hinter dem unteren dritten Molaren. Es formt ein Dreieck, das seine Basis retromolar hat und in postero-kranialer Richtung spitz zuläuft. Der laterale Schenkel wird durch den Ramus mandibulae begrenzt und der mediale durch die Raphe pterygomandibularis. Die gedachte Spitze des Trigonums zeigt in Richtung der Tuberositas maxillaris. Es wird von gingivaler Mukosa bedeckt und geht lateral in die bukkale und medial in die den Arcus palatoglossus bedeckende Mukosa über.¹⁸ Topografisch steht das retromolare Trigonum in Verbindung mit relevanten Strukturen des Kopf-Hals-Bereichs.

Die Mukosa der Mundhöhle besteht grundsätzlich aus zwei Lagen, der Lamina propria und einem mehrschich-

tigen Plattenepithel, welches je nach funktioneller Anpassung in auskleidende, mastikatorische und spezielle Mukosa unterteilt werden kann. Wie bereits erwähnt, wird das rTR von gingivaler Mukosa bedeckt, die der mastikatorischen Mukosa zugeordnet wird und aus verhorntem Plattenepithel besteht. An den lateralen und medialen Schenkeln des rTR geht die Mukosa in die auskleidende Schleimhaut über, die aus nicht verhorntem Plattenepithel besteht.

Chronische Perikoronitis und Dentitio difficilis

Durchbrechende oder teilretinierte untere Weisheitszähne weisen häufig Schlupfwinkel auf, die durch bakterielle Besiedlungen zu teils heftigen Entzündungen des perikoronaren Gewebes führen können und eine Indikation zur Osteotomie dieser Zähne darstellen.

Die Entzündung des Gewebes um die Zahnkrone eines unteren teilretinierten Weisheitszahns wird Perikoronitis bezeichnet. Sie verläuft meist chronisch und äußert sich klinisch als eine sichtbar glänzende kapuzenförmige Zahnfleischfurchen über der Zahnkrone, die verdickt und druckdolent sein kann. Das röntgenologische Merkmal bildet die halbmondförmige Aufhellung distal der Zahnkrone.

Die Dentitio difficilis ist die akute Form der perikoronaren Entzündung. Durch die Lage des teilretinierten Weisheitszahns im Unterkiefer bildet die Zahnfleischkapuze einen ständig offenen

und infizierten Raum. Es werden neben den typischen Entzündungszeichen eine Kieferklemme, Pusentleerung bei Druck auf das rTR oder kollaterale Ödeme im Wangenbereich beobachtet.¹⁴

Mundhöhlenkarzinom

In den letzten Jahren hat die Erkrankungshäufigkeit von bösartigen Tumoren des Mund- und Rachenraums mit einer deutlich steigenden Prävalenz zugenommen.⁸ 2016 lag die Erkrankungsrate in Deutschland bei circa 24 Menschen je 100.000 Einwohner, wobei die Karzinome ungefähr doppelt so häufig bei Männern als bei Frauen auftraten. Mit 13.900 Neuerkrankungen 2016 in Deutschland stellen Karzinome des Mund- und Rachenraums bei Männern den siebthäufigsten Tumor und bei Frauen die fünfzehnthäufigste bösartige Neubildung dar.²³ Etwa 40 Prozent aller Karzinome dieser Gruppe treten allein in der Mundhöhle auf (cancer of the oral cavity, OC). In circa 87 Prozent der Fälle handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome (Squamous cell carcinoma, SCC). Die wichtigsten Hauptrisikofaktoren sind hoher Tabak- und Alkoholkonsum, aber auch die Infektion mit HR-HPVs (ZfKD 2016). OCSCC des rTR sind vergleichsweise seltene, jedoch mit einer Prävalenz von circa neun Prozent und ihrer anatomischen Beziehung zu wichtigen Strukturen des Kopf-Hals-Bereichs nicht zu unterschätzende Tumore.⁸

Diskussion

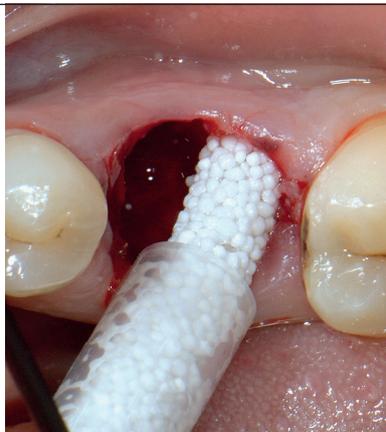
HPV-induzierte Läsionen im Bereich des retromolaren Trigonums, wie Papillome, Leukoplakien oder orale Plattenepithelkarzinome treten vergleichsweise selten auf. Der Übergang von orthokeratinisierter Gingiva zu nicht verhornender Mundschleimhaut, bei teils abnormer Lage retinierter oder teilretinierter Weisheitszähne mit klinisch und radiologisch erkennbaren Pathologien, charakterisiert diese Region.¹⁵ In der Literatur sind wenige Studien über Läsionen im Bereich des rTR beschrieben. Peters et al. publizierten 2017 eine Arbeit über das Auftreten eines warzigen Dyskeratom des rTR.²¹

Dabei berichten sie in ihrer Studie, dass diese seltene Läsion vorrangig Bereiche keratinisierter Mundschleimhaut befällt, das rTR jedoch von nicht verhornender Mukosa bedeckt ist.²¹ Wie oben bereits beschrieben, ist die Basis des rTR von Gingiva des Alveolarkamms bedeckt und folglich der mastikatorischen Schleimhaut mit verhornendem Epithel zuzuordnen.¹⁸ Somit gilt das rTR als eine anatomisch relevante Region für das Auftreten HPV-induzierter Läsionen. Faktoren wie Traumata, Infektionen oder spezielle immunologische Aspekte des Epithels der Mundhöhle werden in der Literatur als Kofaktoren für die Infektion mit HPV-Viren aufgeführt. Derzeit existieren wenige Studien über die Beziehung von schlechter Mundhygiene zu erhöhter Prävalenz von HPV-Infektionen in der Mundhöhle. Im Jahr 2017 erschien eine Studie über den möglichen Zusammenhang von positiv getesteten Patienten auf HPV-16 und reduzierten Mundhygienezuständen. Sun et al. konnten anhand klinischer Parameter

zeigen, dass deutlich mehr Patienten mit HPV-16 eine reduzierte Mundhygiene (Plaquebefall, sub- und supragingivalen Zahnstein) aufweisen. Demzufolge führen Entzündungszustände, wie die Gingivitis oder Parodontitis, zu möglichen Eintrittspforten für humane Papillomaviren.²⁵ Um diese klinische Beziehung quantitativ zu untermauern, zeigten die Ergebnisse einer Studie von 2018, wie sich erhöhte Mundhygiene-Indizes – Gingivaler Blutungsindex (GBI) und Approximalraum-Plaque-Index (API) – auf die Prävalenz von HPV-Infektionen auswirkten. 44 Prozent der positiv getesteten Patienten auf HPV zeigten einen hohen API/GBI (> 40 Prozent). Wiederum waren nur 7 Prozent mündgesunder Patienten HPV-Träger. Neben einem erhöhten GBI/API, wird in der Studie die Korrelation zwischen erlebtem Zahnverlust (> drei Zähne verloren/entfernt) und einem erhöhten Infektionsrisiko mit HPV angeführt. Extraktionen und Osteotomien der Weisheitszähne werden dabei nicht berücksichtigt.²⁷

Schlussfolgernd zeigen Patienten mit reduziertem Mundhygienestatus und erlebtem Zahnverlust neben den klassischen Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes Risiko, Träger von HPV zu sein. Somit spielen Entzündungszustände der Gingiva und des Epithels in der Mundhöhle eine entscheidende Rolle bei HPV-Infektionen. Ob ein bestimmter HPV-Typ, LR-HPV- oder HR-HPV-Typ, die Gingiva befällt, hängt ferner von der epithel-spezifischen Immunantwort des anatomischen Gebiets ab. Unterschiede und Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Gen-Expression von Keratinozyten von fünf verschiedenen Mukosa-Typen, wie der Gingiva, wurden vor und nach HPV-16-Infektion in einer Studie untersucht. Die Keratinozyten der betrachteten Epithelien zeigten jeweils spezifische Gen-Repertoires, welche sich nach Expression modulierend auf die Immunantwort auswirkten. Dieser Umstand belegt, dass HPV-Viren zwar verschiedene Plattenepithelien befallen können, jedoch die Infektionen, und die

ANZEIGE



SUNSTAR
GUIDOR®

GUIDOR® easy-graft

Knochenersatzmaterial

- ☰ 100% synthetisches Knochenersatzmaterial
- ☰ Soft aus der Spritze
- ☰ Im Defekt modellierbar
- ☰ Härtet in situ zum stabilen Formkörper



www.GUIDOR.com

CE 0297 Medizinprodukt der Klasse III

Vertrieb Deutschland:

Sunstar Deutschland GmbH · 79677 Schönau
Fon: +49 7673 885 10855 · service@de.sunstar.com

Vertrieb Österreich: Medos Medizintechnik OG · info@medosaustria.at

Vertrieb Schweiz: heico Dent GmbH · info@heicodent.ch

Hersteller: Degradable Solutions AG · 8952 Schlieren/Zürich · Schweiz



CME-Fortbildung

Humane Papillomaviren in der Mundhöhle – Teil 1

Dr. Florian Kaatz, Univ.-Prof. Dr.
Torsten W. Remmerbach

CME-Fragebogen unter:
[www.zwp-online.info/
cme/wissenstests](http://www.zwp-online.info/cme/wissenstests)

ID: 93812



Informationen zur
CME-Fortbildung



Alle Wissenstests
auf einen Blick

damit verbundenen klinischen Erscheinungen, je nach anatomischem Gebiet unterschiedlich verlaufen. Die Epithelien sind sozusagen empfindlich oder wirken resistent gegenüber bestimmten Subtypen. Diese angeborene und spezifische Abwehr des betrachteten Epithels wird als eine Begründung für den Gewebetropismus der HPV verstanden.¹² Demgegenüber besitzen die verschiedenen HPV-Typen Strategien, mit dem epithel-spezifischen Immunsystem, wie der Mukosa der Mundhöhle oder der Gebärmutter, zu interagieren, was ebenfalls zu einem typspezifischen Gewebetropismus und einer unterschiedlichen Pathogenität führt. Hierbei wird in der Literatur von epithelialen Nischen gesprochen. Manche dieser Epithelien weisen Besonderheiten auf, wie die Krypten der Tonsillen, Speicheldrüsen der Mundschleimhaut oder Schweißdrüsen der Haut, die zu Unterbrechungen der intakten Barriere der Plattenepithelien führen und es den Viren erleichtern, diese Nischen zu

befallen. Manche HPV-Typen, vor allem die HR-HPVs, befallen vorrangig Transformationszonen. Das sind Abschnitte, bei denen bspw. orthokeratinisiertes mehrschichtiges Plattenepithel an Zylinderepithel grenzt. Es wird davon ausgegangen, dass an Grenzen, wie die Endocervix an die Ectocervix, epitheliale Zellen unterschiedlich auf den viralen Befall reagieren und eine Infektion erleichtern können.⁷ Der Übergang von Mundhöhle zum Pharynx bildet ebenfalls eine epitheliale Nische für HR-HPV-Typen, wonach sich in Gebieten wie der Zunge, der Gaumen oder das rTR OCSCCs bilden können.⁸

Wie oben bereits aufgeführt, zählen OCSCC des rTR mit circa neun Prozent zu vergleichsweise seltenen, jedoch wegen ihrer Nähe zu wichtigen anatomischen Nachbarstrukturen und deren Invasion, zu sehr gefährlichen Tumoren. Mit einer Überlebensrate von 97 Monaten stellt diese Tumorentität eine außerordentliche chirurgisch-therapeutische Herausforderung dar.²² Die Früherkennung suspekter Läsionen des rTR und die regelmäßige Kontrolle mittels Bürstenbiopsien sind eminente Bausteine in der Prävention bzw. Früherkennung von oralen Karzinomen.

Neben epithel- und virusspezifischen Faktoren, die als Ursachen für den Gewebetropismus von HPV verstanden werden, stellen Traumata und Infektionen des Epithels mit Verlust der Barrierefunktion weitere Risikofaktoren einer Infektion der Basallamina mit HPV dar. Die Viren können über direkten Kontakt, z. B. über direkten sexuellen Kontakt, oder indirekt, über maternofetalen Kontakt, übertragen werden. Die direkte Übertragung wird auch als horizontale Transmission bezeichnet und wird durch vorhandene Mikroläsionen des Epithels in der Mundhöhle begünstigt. Vor allem veränderte sexuelle Praktiken begründen die steigende Prävalenz subklinischer HPV-Infektionen bei jungen Frauen und Männern.⁴ Wie einleitend aufgeführt, sind bis zu 7 Prozent der Weltbevölkerung Träger des humanen Papillomavirus in der Mundhöhle. Demzufolge kann die Mundschleimhaut als ein Reservoir humaner Papillomaviren aufgefasst wer-

den.⁴ Präventive Maßnahmen sollten neben Impfprogrammen gegen spezifische HPV-Typen, wie 6, 11, 16 und 18, und sexueller Aufklärung, die Behandlung von Patienten mit schlechtem Mundhygienezustand und die Therapie chronischer Infektionen der Gingiva und der Mundschleimhaut umfassen. Vor allem im Bereich des rTR sind durch Schlupfwinkel und chronischen Infektionen teilretinierter Weisheitszähne, lang anhaltende Störungen der Barrierefunktion des Epithels gegeben und ermöglichen eine bakterielle und virale Besiedlung. Folglich könnte die retro-molare Gingiva bei persistierenden Infektionen, wie einer Perikoronitis, als Reservoir für humane Papillomaviren dienen und im Laufe der Infektion tiefere anatomische Gebiete, wie Pharynx oder Larynx, befallen und gutartige Läsionen bis hin zu SCCs verursachen. Bei bis zu 80 Prozent der jungen Erwachsenen lässt sich mindestens ein retinierter Weisheitszahn diagnostizieren. Allein 20 bis 60 Prozent aller retinierten und teilretinierten Weisheitszähne zeigen perikoronare Pathologien (z. B. Perikoronitis oder Dentitio difficilis), wodurch die operative Weisheitszahnentfernung zu den häufigsten ambulant durchgeführten chirurgischen Eingriffen zählt.¹⁵

In der nächsten Ausgabe wird ein Patientenfall vorgestellt, bei dem nach Osteotomie der Weisheitszähne im Unterkiefer und histologischer Untersuchung des perikoronaren Gewebes histologische Merkmale einer HPV-Infektion des rTR gefunden werden konnten.

Kontakt



Univ.-Prof. Dr. Torsten W. Remmerbach
Nürnberger Straße 57
04103 Leipzig
torsten.remmerbach@medizin.uni-leipzig.de



neoss® | ProActive Edge Implantat

Stabilität im Handumdrehen

- Hervorragende Primärstabilität
- Vereinfachtes Bohrprotokoll
- Minimale Aufbereitung

