

Zytokindiagnostik und Antizytokintherapie in der Parodontologie

Seit dem Ende der 90er Jahre wird wieder verstärkt über das genetische Risiko für die Entstehung und den Schweregrad einer Parodontitis diskutiert. Insbesondere Interleukin-1-Polymorphismen sind in den letzten Jahren ausführlich untersucht worden. Der folgende Beitrag soll eine kurze Einführung über die Bedeutung von Interleukin-1 und anderen für die Parodontitis relevanten Zytokinen geben.

DR. JAMES DESCHNER, DR. BIRGIT RATH/PITTSBURGH, USA

Zytokine

Zytokine sind Proteine, die von Zellen produziert und freigesetzt werden. Über Zytokine kann eine Zelle die Zellfunktionen von benachbarten oder entfernt liegenden Zellen beeinflussen. Nachdem ein Zytokin an seinen Rezeptor auf der Oberfläche einer Zelle gebunden hat, wird das Rezeptorsignal innerhalb der Zelle weitergeleitet. Am Ende dieser Signalweiterleitung stehen Transkriptionsfaktoren, die sich an bestimmte Abschnitte eines Gens binden und dadurch die Genexpression einleiten. Das Genprodukt, z.B. ein Enzym, vermittelt dann den beabsichtigten Zytokineffekt. Ein einzelnes Zytokin kann zumeist verschiedene Zellaktivitäten regulieren, und unterschiedliche Zytokine können oftmals gleiche Zelleffekte auslösen.

Proinflammatorische Zytokine

Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sind entzündungsfördernd (proinflammatorisch) und stimulieren zusätzlich den Gewebeabbau (Abb. 1). Sie sind die am besten untersuchten Zytokine und nehmen eine absolute Schlüsselposition bei der parodontalen Entzündung und Destruktion ein.¹ Im Parodont werden IL-1 und TNF- α von Entzündungs- und Abwehrzellen sowie von ortständigen Gewebezellen produziert. Beide Zytokine stimulieren die Anbindung von Leukozyten an Gefäßwände im subepithelialen Bindegewebe und erhöhen dadurch die Anzahl von Entzündungs- und Abwehrzellen am bakteriellen Infektionsort. In Fibroblasten und Osteoblasten führen IL-1 und TNF- α zur Produktion von Enzymen und Prostaglandinen, die den Abbau des parodontalen Bindegewebes und Knochens vermitteln. Beide Zytokine stimulieren direkt und indirekt die Osteoklastenbildung und -aktivität und begünstigen dadurch den Alveolarknochenabbau (Abb. 2).

Antiinflammatorische Zytokine

Antiinflammatorische bzw. immunsuppressive Zytokine unterdrücken Entzündungs- und Abwehrreaktionen. Typische Vertreter dieser Gruppe sind Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1ra).²⁻⁴ IL-1ra bindet an die IL-1-Rezeptoren, löst dabei jedoch keine biologischen Effekte aus und fungiert somit als ein natürlicher Rezeptorblocker.

Chemokine

Chemokine sind chemotaktische Zytokine. Chemokine unterstützen die Rekrutierung von Entzündungs- und Abwehrzellen und sind daher ebenfalls proinflammatorisch. Sie veranlassen, dass sich Zellen entlang eines Konzentrationsgradienten auf Orte hoher Chemokin-konzentration zu bewegen. Viele Chemokine besitzen ebenfalls die Fähigkeit, Zellen zu aktivieren, sodass an Stellen mit hoher Chemokin-konzentration die Anzahl aktivierter Zellen zunimmt. Interleukin-8 (IL-8) und monozytenchemotaktisches Protein-1 (MCP-1) gehören zu den am besten untersuchten Chemokinen. IL-8 wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, wohingegen MCP-1 vor allem mononukleäre Zellen chemotaktisch anlockt. IL-8 und MCP-1 haben dadurch eine wichtige Bedeutung für die Akkumulation und Aktivierung von Entzündungszellen bei der parodontalen Entzündung.⁵⁻⁶

Zytokine in der Sulkusflüssigkeit

Bei der Sulkusflüssigkeit handelt es sich hauptsächlich um ein Exsudat. Es stammt von den subepithelialen Gefäßen und durchquert das entzündete gingivale Gewebe, bevor es im Sulkus bzw. in der parodontalen Tasche nachweisbar ist (Abb. 3). Dabei nimmt es Zytokine und zahlreiche andere Moleküle auf. Nach Gewinnung der Sulkusflüssigkeit, z. B. mit Hilfe von Filterpapierstreifen, kann die Menge, die Konzentration oder aber die biologische Aktivität eines Zytokins ermittelt werden.

IL-1 ist in gingivalen und parodontalen Taschen (im Vergleich mit gesunden Stellen)⁷⁻¹⁴ sowie in aktiven Taschen (im Vergleich mit stabilen Stellen)¹⁵⁻¹⁷ erhöht. Mit der Ausprägung einer experimentell induzierten Gingivitis nimmt IL-1 zu.¹⁸⁻²² IL-1 fällt nach parodontaler Therapie ab, wobei parodontalchirurgische Eingriffe kurzzeitig auch zu einem Anstieg führen können.^{15,23-27} In einer Longitudinalstudie war das Fortschreiten der Parodontitis mit einem Anstieg der IL-1-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit verbunden.¹⁶ Die Sulkusflüssigkeit von parodontalerkrankten Patienten enthält ebenfalls TNF- α , wobei TNF- α an aktiven Stellen im Vergleich mit stabilen Stellen vor einem Parodontitisschub erhöht war.^{16,28-33}

Die Gesamtmenge von chemotaktischem IL-8 ist an ent-