

Idiopathische progressive Kondylusresorption

Idiopathic progressive condylar resorption



Fragestellung

Welche klinische Zeichen und welche möglichen Ursachen liegen bei einer idiopathischen progressiven Kondylusresorption vor?

Hintergrund

Der Begriff „idiopathische progressive Kondylusresorption“ taucht seit Ende der 1990er Jahre in der Literatur auf [38]. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit Resorption des Condylus mandibulae bei gleichzeitiger progressiver Veränderung der Bisslage in Richtung einer Angle-Klasse II [2, 3, 30, 46]. In der überwiegenden Zahl der Fälle sind beide Kondylen betroffen [49]. Die Patientengruppe umfasst zumeist junge Frauen nach kieferorthopädischer bzw. -chirurgischer Behandlung. Das Durchschnittsalter liegt im Mittel bei 20,5 Jahren [2].

Wir unterscheiden 2 Formen der idiopathischen Kondylusresorption:

- nach dem Ende des Wachstums des Kondylus im Erwachsenenalter,
- während der Wachstumsphase bei Jugendlichen mit eingeschränkter Wachstumsrate des Kondylus.

Radiologisch zeigen sich zumeist Veränderungen superior oder anterior-superior am Condylus mandibulae (Abb. 1), aber auch weitere Kondylenbereiche können betroffen sein. Im Verlauf der Erkrankung flacht sich die Form des Kondylus ab; es finden sich auch spitz zulaufende Formen. Die für die rheumatoide Arthritis typische progrediente Destruk-

tion des gesamten Knochens sowie ein entzündliches Infiltrat (Gelenkerguss) sind hingegen selten vorzufinden, ebenso wie typische Reparaturvorgänge mit Sklerosierung, Osteophyten (Entenschnabelform) oder subkortikale Zysten, wie sie bei Spondylitiden und Psoriasis-Arthritis häufig sind [49]. Wolford schätzt den Höhenverlust des Kondylus auf ca. 1,5 mm/Jahr ein [46]. Im Verlauf der Erkrankung scheint aber die Resorption des Kondylus auf der Höhe des Kondylushalses zum Stillstand zu kommen. Da sich die Höhe des Ramus ascendens mandibulae durch die Resorption insgesamt verringert, okkludieren die distalen Molaren-Kauflächen vorzeitig bei Kieferschluss. Dieser vorzeitige Kontakt wirkt wie ein Hebelarm. Er öffnet anterior den Biss und verschiebt den Unterkiefer zunehmend in Richtung einer Angle-Klasse II, d.h. einer Distalokklusion [49] (Abb. 2). Die Beschreibungen der klinischen Symptome durch die Patienten fallen vielseitig aus. Neben Schmerzen im unmittelbaren Bereich des betroffenen Gelenkes klagten die Patienten über Beschwerden in der Kaumuskulatur sowie über Kiefergelenkgeräusche. Knackgeräusche durch Diskusverlagerungen sind in einigen Fällen ebenso vorhanden wie Krepitationsgeräusche.

Differenzialdiagnostisch ist die idiopathische Kondylusresorption abzugrenzen von:

- Bissöffnungen durch Parafunktionen bei „bad habits“ wie Daumenlutschen oder Fehlfunktionen der Zunge,
- iatrogenen Bissöffnungen, z.B. temporär im Rahmen einer kieferorthopädischen Therapie,
- Bissöffnungen durch das Tragen von Schienen mit anterioren Aufbiss-(Jig-Schienen),
- Bissöffnungen im Rahmen einer fortgeschrittenen Parodontitis („Flaring“),
- rachitisch offenem Biss (Vitamin-D-Mangel),
- Osteoarthritis und rheumatischen Erkrankungen [42],
- juvenilen Arthritiden – Patienten < 16 Jahre mit Fieber, Hautausschlag, Arthritis und zumeist negativen Rheuma-Faktoren [35],
- kongenitalen Syndromen mit Kondylushypoplasie, beispielsweise Goldenhar-Syndrom [9], Treacher-Collins-Syndrom [1] oder akrofazialer Dysostose [14],
- Tumorerkrankungen,
- Arthrose der Kiefergelenke.

Die Diagnose erfolgt als Ausschlussdiagnose (Zusammenarbeit mit Rheumatologen, Internisten [Endokrinologen] und weiteren Fachärzten) anhand der Bildgebung, Anamnese und den erhobenen klinischen Befunden. MRT- bzw. CT-Bildgebung helfen, das Ausmaß der Resorption dreidimensional zu erfassen. Die Abschätzung der Aktivität des Resorptionsgeschehens lässt sich mit Radionukleotiden (Tech-

*Deutsche Version der englischen Erstveröffentlichung Behr M, Fanghänel J, Proff P, Strasser T, Schmid A, Kirschneck C: Idiopathic progressive condylar resorption. Dtsch Zahnärztl Z Int 2021; 3: 4–15

Zitierweise: Behr M, Fanghänel J, Proff P, Strasser T, Schmid A, Kirschneck C: Idiopathische progressive Kondylusresorption. Dtsch Zahnärztl Z 2021; 76: 10–21

DOI.org/10.3238/dzz.2021.0001

netium-Methylen-Diphosphat, ^{99m}Tc -MCP) in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) darstellen. Aufgrund der Strahlenbelastung von rund 4–6 mSV erfordert diese Methode eine sehr strenge Indikationsstellung bei jugendlichen Patienten [38].

Ätiologie

Die Ätiologie der idiopathischen Kondylusresorption ist weitgehend unklar [2, 49]. Das Spektrum möglicher Ursachen umfasst alle möglichen Störungen im Knochenstoffwechsel und reicht von endokrinen, hormonellen oder systemischen Erkrankungen bis zu mechanischen Stressfaktoren, welche auf das Kiefergelenk einwirken. Im Folgenden werden diese verschiedenen potenziellen Ursachen näher erläutert.

Endokrine Erkrankungen

Endokrine Erkrankungen, Ernährungsdefizite (Anorexia nervosa), Infektionserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen mit Gefäßbeteiligung, exzessiver psychischer Stress sowie Autoimmunreaktionen führen zu diversen Gefäßschäden und Vasculitiden. Derartige Gefäßveränderungen beeinflussen auch die Blutversorgung des Kondylarknochens und können zu entzündlichen Stoffwechsellenen in Knochen und Knorpel führen.

Im Falle möglicher hormoneller Einflüsse einer idiopathischen Kondylusresorption kommen in Betracht:

- Parathormon (Hyperparathyroidismus),
- Kortikosteroide,
- Prolaktin,
- Östrogene.

Hyperparathyroidismus

Hyperparathyroidismus, d.h. eine übermäßige Produktion und Freisetzung von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen, wird in der Literatur [2] als eine mögliche Ursache einer idiopathischen Kondylusresorption angesehen. Es ist aber unklar, warum dieser Vorgang nur die Kondylen des Kiefergelenkes isoliert betreffen sollte und nicht weitere Knochenareale im Körper. Im Falle eines Hyperparathyroidismus führt Parathormon zu einer verstärkten Expression des



Abbildung 1 Radiologische Darstellung einer idiopathischen Kondylusresorption: (Gesamtfoto) Orthopantomogramm einer Patientin mit idiopathischer Kondylusresorption; das Bild im blauen Rahmen zeigt einen Ausschnitt des rechten Condylus mandibulae mit anteriorer Resorption des Kondylushalses.

RANK-Liganden (RANKL, Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B ligand) an der Zelloberfläche von Osteoblasten und Osteozyten bzw. zu dessen Freisetzung als lösliches RANKL. Dieser RANKL-Ligand bindet an den RANK-Rezeptor von Osteoklasten-Vorläuferzellen (Prä-Osteoklasten), was deren Differenzierung zu reifen, aktiven Osteoklasten einleitet, welche sich an die Knochenoberfläche anheften. Sogenannte Integrine in der Zellmembran helfen dabei, einen abgeschlossenen Reaktionsraum für den Abbau der anorganischen und organischen Knochen-substanz zu bilden, die sog. Howship-Lakune (Abb. 3). In diesem Raum wird mittels Protonen-ATPase der pH-Wert erniedrigt und das Hydroxylapatit des Knochens aufgelöst [26]. Die frei gewordenen Calcium- und Phosphationen werden ins Blut abgegeben. Die Freisetzung des antagonistischen Abfangrezeptors Osteoprotegerin (OPG) u.a. durch Osteoblasten, welcher an RANKL bindet, kann die Bindung von RANKL an den RANK-Rezeptor inhibieren und somit die Osteoklastogenese regulieren (Abb. 3).

Kortikosteroide

Hohe Kortikoidspiegel entmineralisieren den Knochen. Dabei stimulieren Glukokortikoide die Expression von RANKL durch Osteoblasten und hemmen gleichzeitig die Osteoprotegerin-Freisetzung. Dadurch wird die



Abbildung 2 Fernröntgenseitenbild einer Patientin mit idiopathischer Kondylusresorption. Während die Molaren in Okklusion stehen, ist der Biss im Frontzahnbereich skelettal offen.

Osteoblasten-Population verringert und die Zahl der Osteoklasten erhöht. Die Wirkung der Kortikoide erfolgt also indirekt durch eine Hemmung der Osteoblasten [26].

Weiterhin regulieren Kortikoide verschiedene Metalloproteinasen (Kollagenasen), welche die Kollagenfibrillen der Knochenmatrix spalten und zu einer Reduktion der Knochenmatrix führen. Die fehlende Matrix kann nicht mehr mineralisiert wer-

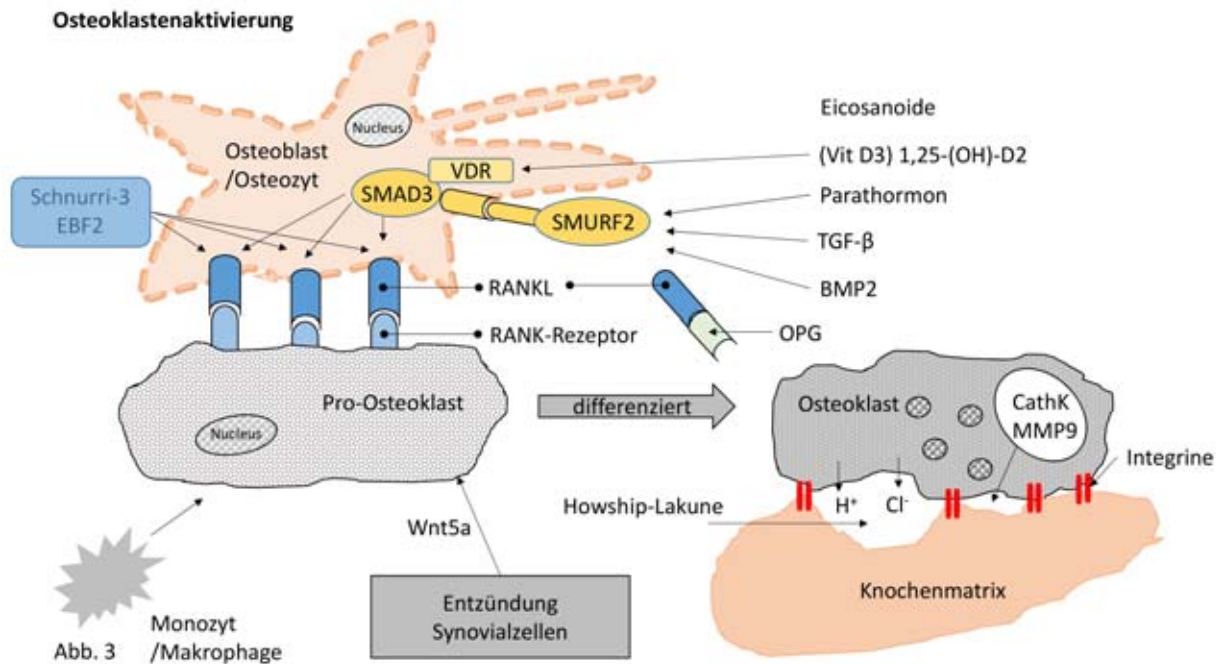


Abbildung 3 Schema der Aktivierung eines Osteoklasten. RANKL = receptor activator of nuclear factor- κ B-ligand; OPG = Osteoprotegerin; CathK = Cathepsin K; MMP 9 = Matrix Metalloproteinase 9; VDR = nukleärer Vitamin-D-Rezeptor; BMP = Bone morphogenetic Protein; Smad = Interzelluläre Proteine, welche extrazelluläre Signale der TGF- β -Familie weiterleiten; Schnurri 3: Protein, welches die Osteoblastenfunktion reguliert; SMURF = Protein-Ligase, welches SMAD-Proteine mit dem Protein Ubiquitin verbindet; EBF2 = early B-Cell factor, Transkriptionsfaktor, welcher die Proteinbildung an Genen steuert.

den [11]. Bei Osteoblasten wirken Kortikoide dem Wachstumsfaktor IGF-1 (Insulin-like-growth-factor-I) entgegen. IGF-1 stimuliert die Synthese von Typ-I-Kollagen für die Knochenmatrix sowie die Mineralisation der Matrix [11].

Direkt ins Gelenk applizierte Kortikoide können offensichtlich zunächst die Knorpelmikrostruktur teilweise „reparieren“. Es zeigen sich aber nach 14 Tagen Therapie, mit beispielsweise Dexamethason, im Tierversuch ausgedünnte Kollagenfasern mit sehr diffuser Faserstruktur [7, 19]. Diese Strukturveränderungen bei den Kollagenfasern fallen unter Dexamethason-Applikation umfangreicher als bei einer unbehandelten Osteoarthritis aus [19]. Mögliche Schäden an Knorpelsubstanz und Chondrozyten sind abhängig von der Dosis und Frequenz der Gabe von Kortikoiden sowie vom Kortikoid-Typus [7].

Prolaktin

Als ein weiteres Hormon wird Prolaktin für die Entstehung der Kondylusresorption diskutiert [2]. Die Prolaktin-Ausschüttung steuert die Hypophyse. Sie ist mit dem Östrogenstoffwechsel

eng verbunden. Prolaktin stimuliert die Funktion der Immunzellen wie Lymphozyten und Makrophagen, sowie die Freisetzung von Zytokinen, welche wiederum am Abbau von Knorpel und Knochen beteiligt sind.

Östrogene

Auch Störungen im Östrogenstoffwechsel könnten eine Rolle bei der Ätiologie der idiopathischen Kondylusresorption spielen. Aus Untersuchungen an Menschenaffen wissen wir, dass weibliche Tiere mehr Östrogenrezeptoren im Bereich des Kiefergelenkes besitzen, männliche dagegen weniger [29]. Dazu passt die Beobachtung von Tsai [44], dass in entzündeten Kniegelenken in der Synovialflüssigkeit Östrogen verstärkt vorgefunden wird und auch Östrogenrezeptoren häufiger vorkommen als in gesunden Gelenken. Östrogene hemmen die Synthese der Knorpelzellen und fördern andererseits die Produktion von Enzymen, welche die Knochen- und Knorpelmatrix degenerieren.

Systemische Erkrankungen

Zu den möglichen systemischen Erkrankungen, welche in Verbindung

mit der idiopathischen Kondylusresorption gebracht werden, zählen wir:

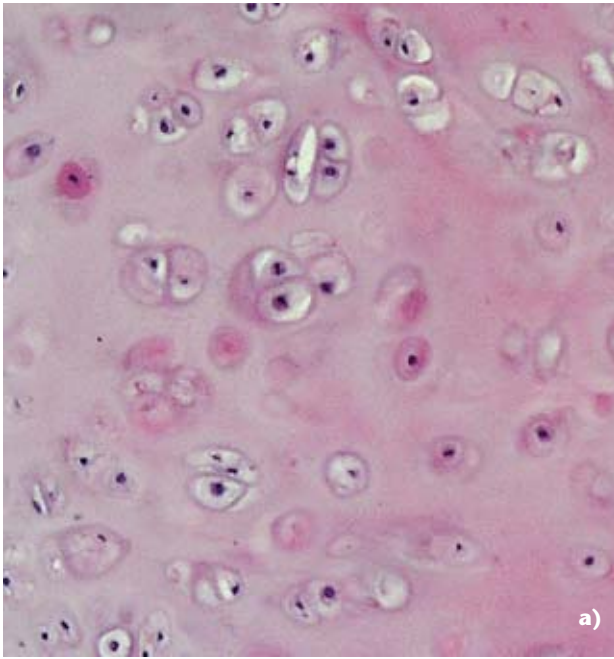
- Rheuma,
 - Spondylopathien,
 - Psoriasis-Arthritis,
 - sonstige Autoimmunerkrankungen.
- Viele dieser Erkrankungen können durch spezielle Marker im Blut identifiziert werden. Wie oben bereits geschildert, zeigen die rheumatischen Erkrankungsformen zumeist andere radiologische Erscheinungsbilder, sodass wir derzeit davon ausgehen müssen, dass die idiopathische Kondylusresorption ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt.

Mechanische Ursachen

Eine mögliche wichtige Kausalkette für die Entstehung der idiopathischen Kondylusresorption sind mechanische Stresskomponenten, wie

- eine Änderung der Okklusion (KFO, Prothetik),
- Parafunktionen mit Schäden der Gelenkflächen durch mechanische Belastung,
- Traumata.

Mechanischer Stress wird als mögliche Ursache von Gelenkveränderun-



(Abb. 4a, b: B. Miehle; Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Greifswald)

Abbildung 4a, b Merkmale von Knorpelzellen des Kiefergelenkes: **a)** Knorpelzellen mit Matrix. Hyaliner Knorpel in der Knorpelschicht der Fossa mandibularis des Os temporale; **b)** Faserknorpel des Discus articularis. Deutlich sind die kollagenen Fasern zu erkennen.

gen angesehen. Die Gelenkflächen physiologisch arbeitender Kiefergelenke sind weitgehend lastfrei [6]. Diese Notwendigkeit besteht u.a., um die Sprachfähigkeit des Menschen mit schnellen, ständig wechselnden Unterkieferbewegungen sicherzustellen. Aus Tierexperimenten wissen wir, dass eine (normale) mechanische Belastung der Gelenkflächen die Produktion und Freisetzung proteolytischer Enzyme in Gelenken reduziert bzw. unterbindet. Umgekehrt führt Inaktivität eines Gelenkes zu einer Degradation des Gelenkknorpels [31].

Entzündliche Prozesse im Kiefergelenk können von 3 Gewebetypen ausgehen: Vom Knorpel, Knochen und von Zellstrukturen der Synovialmembran.

Gelenkknorpel

Beim Kiefergelenk finden wir auf dem Condylus articularis, in der Fossa mandibularis des Os temporalis sowie auf dem Tuberculum articulare hyalinen Knorpel vor (Abb. 4a). Die Knorpelzellen liegen verstreut in der Interzellularsubstanz. Der Discus articularis besteht dagegen aus kollagenem oder Faserknorpel (Abb. 4b). Im Gegensatz zu Gewebestrukturen, bei denen die Zellwände dicht aneinander liegen, umgibt den Chondrozyten eine extrazelluläre Matrix. Somit ist jede Zelle von ihrer Nachbarzelle ge-

trennt. Sowohl die Knorpelkapsel als auch die extrazelluläre Matrix werden von Faserstrukturen verstärkt. Das Ausmaß der Belastung der Gelenkflächen bestimmt die Dichte und Verstärkung mit Fasern. Wir unterscheiden eine oberflächliche Faserschicht mit parallel zur Gelenkfläche angeordneten Fasern, eine Zwischenschicht mit Faserausrichtung in diversen Raumrichtungen und eine tiefe Schicht, deren Fasern vertikal zur Artikulationsfläche verlaufen und in die mineralisierte subchondrale Zone des Knochens einspießen [24]. Die wichtigsten Bestandteile der extrazellulären Matrix sind Elastine, Proteoglykane, Hyaluronat sowie nicht-kollagene Glykoproteine. Die Hyaluronsäure bildet dabei eine Leitstruktur, an welche sich Proteoglykane mit Kohlenhydratseitenketten wie ein Gefieder anlagern. Dank ihres hydrophilen Charakters binden die Proteoglykane viel Wasser und aufgrund ihrer polyionischen Struktur auch Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Unter Last verteilen die hydrophilen (flüssigkeitsreichen) Strukturen die Kräfte im Knorpel gleichmäßig wie ein Kissen. Zwischen die Proteoglykane sind kollagene Fasern zur Stabilisierung eingelagert. Zu den sog. nicht-kollagenen Proteinen der extrazellulären Matrix gehören u.a. Fibronektine und Laminine. Fibro-

nektine besitzen eine Brückenfunktion zwischen den Kollagenfibrillen. Spezielle heterodimere Transmembranproteine, wie der klassische Fibronektin-Rezeptor $\alpha 5 \beta 1$, binden Fibronektin-Fragmente und lösen über eine Signaltransduktion im Chondrozyten eine Genexpression von Wachstumsfaktoren aus. Laminine vermitteln Bindungsstellen für Kollagen und Glykosamine im Bereich der Basalmembran.

Je nach späterem Funktionsbereich einer Knorpelzelle gibt es Unterschiede in der Entwicklung, die ein Chondroblast nimmt. So vollziehen Knorpelzellen beispielsweise in Extremitäten verschiedene Stadien (Abb. 5). Zunächst bilden diese Zellen Knorpelmatrix mit Kollagen Typ II und Proteoglykanen. Dann reifen die Zellen zu hypertrophen Chondrozyten und exprimieren Kollagen Typ X. Schließlich differenzieren sich die hypertrophen Chondrozyten. Sie scheiden Metalloproteinase-13 (MMP-13) aus, sodass die Knorpelmatrix degradiert und zunehmend von Knochen substanz ersetzt wird. So wird Stück für Stück der Knorpel in Knochen transformiert. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Chondrozytenformen weisen die Chondrozyten des artikulierenden Gelenkknorpels eine geringe Turnover-Rate auf. Sie nehmen nicht am oben geschilderten

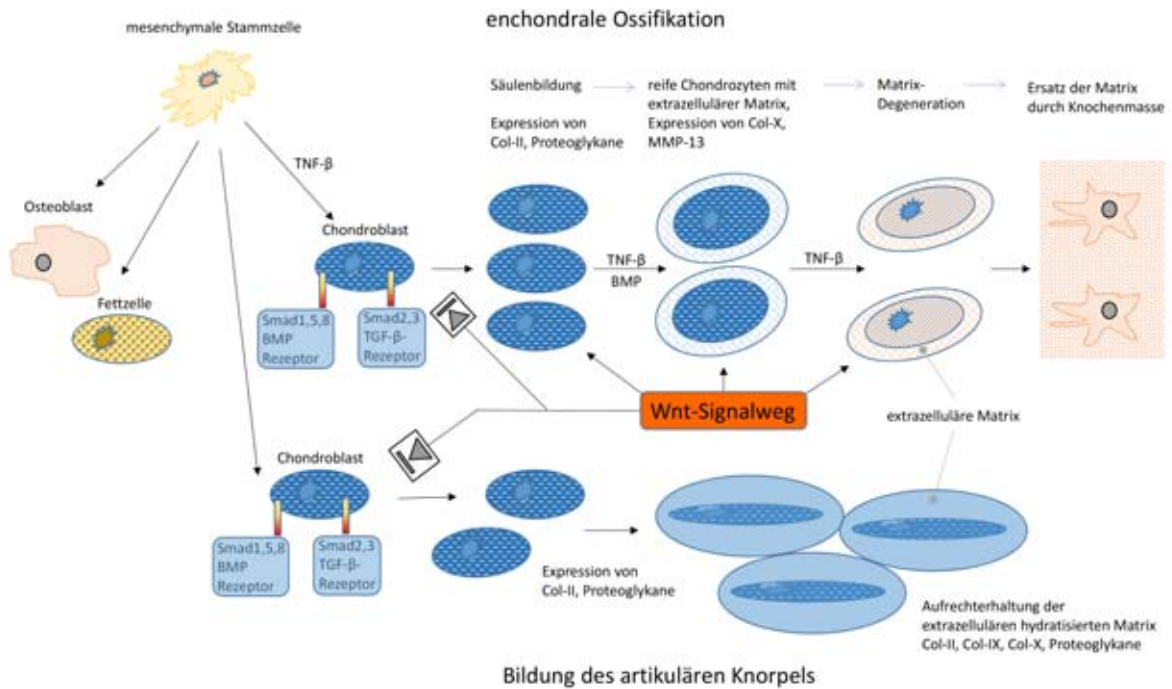


Abbildung 5 Differenzierung der Chondroblasten zu Chondrozyten. Entwicklung der Knorpelzellen bei enchondraler Ossifikation und bei der Spezialisierung zum artikulierenden Gelenkknorpel. Wnt (Wingless, Int-1), TNF- β (Tumor-Nekrose-Faktor β); Smad (Intrazelluläre Proteine, die extrazelluläre Signale der TGF- β -Familie von den TGF-Rezeptoren in den Zellkern weiterleiten), MMP-13 (Matrix-metalloproteinase-13), BMP (Bone morphogenetic protein), Col-II, IX, X (Kollagen-Typ II, IX, X).

Reifeprozess bis hin zur Ossifikation teil. Sie erhalten eine flache spindelförmige Form und lagern in die Matrix Kollagen Typ I, IX und X ein (Abb. 5). Durch einen hohen Anteil an Proteoglykanen ist die extrazelluläre Matrix hydratisiert. Dadurch wirken die Knorpelzellen unter Last wie ein Kissen und können ihre Funktion, ein friktionsloses Gleiten der Gelenkflächen zu ermöglichen, wahrnehmen [48].

Bei einer vorliegenden Osteoarthritis durchlaufen die speziellen Zellen des Gelenkknorpels irregulärerweise die Stufen weiterer Reifung und damit später der Degeneration der extrazellulären Matrix. Es laufen dann Prozesse ähnlich denen der enchondralen Ossifikation ab (Abb. 5). Dadurch entsteht ein Verlust an Gelenkknorpel und es bilden sich Osteophyten aus.

Auf physiologische mechanische Belastung reagiert der Knorpel über Mechanotransduktion mit einem erhöhten Stoffwechsel. Die Registrierung der Veränderungen erfolgt u.a. über mechanosensitive Ionen-Kanäle und Rezeptoren, wie Integrine. Bei

Zugbelastung fördern Integrine und mechanosensitive Ionenkanäle die Freisetzung von Interleukin 4 und 10 (IL-4, IL-10) (Abb. 6). Diese Interleukine steigern die Produktion von Aggrecan (Aggrecan bindet H₂O und verleiht dem Knorpel seine „Stoßdämpferfunktion“) und reduzieren gleichzeitig die Expression von Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3, kollagenauflösend) sowie die Transkription von NF- κ B (nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells). Ferner unterbinden IL-4 und IL-10 die Expression von Interleukin 1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) [31] (Abb. 6). Ein Gelenk, welches physiologische Bewegungen ausführt, ist also „stoffwechselfeitig“ geschützt. Davon profitieren auch erkrankte Gelenke. Regelmäßige Übungen bei osteoarthritis veränderteten Gelenken steigern die Expression von IL-10 und fördern die „Ausheilung“ der Gelenkflächen [4, 31].

Traumata und unphysiologische Belastung an artikulären Knorpelflächen zeigen sich u.a. darin, dass Fragmente von beispielsweise Kolla-

gen oder Fibronectin auftreten. Mithilfe von phagozytierenden Zellen, den sog. A-Zellen der Membrana synovialis, versucht das Gelenk zunächst diese Fragmente zu beseitigen. Im Verlauf der Gewebsschädigung binden derartige Fragmente auch an Integrine und sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR) [23]. Integrine wie der klassische Fibronectin-Rezeptor α 5 β 1 binden nur an ein einziges Protein der Extrazellulärmatrix auf der extrazellulären Seite der Zellmembran mit Zytoskelettproteinen und Aktinfilamenten auf der zyttoplasmatischen Seite und vermitteln Signale, welche das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung oder auch Apoptose regulieren. Der Toll-like-Rezeptor (TLR) ist ein Teil des angeborenen Abwehrsystems, welcher Strukturen erkennt, die nur auf Krankheitserregern/Fremdkörpern vorkommen, sog. PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Der TLR steuert die Aktivierung des antigen-spezifischen erworbenen Immunsystems. So wird, über NF- κ B vermittelt, die Ausschüttung

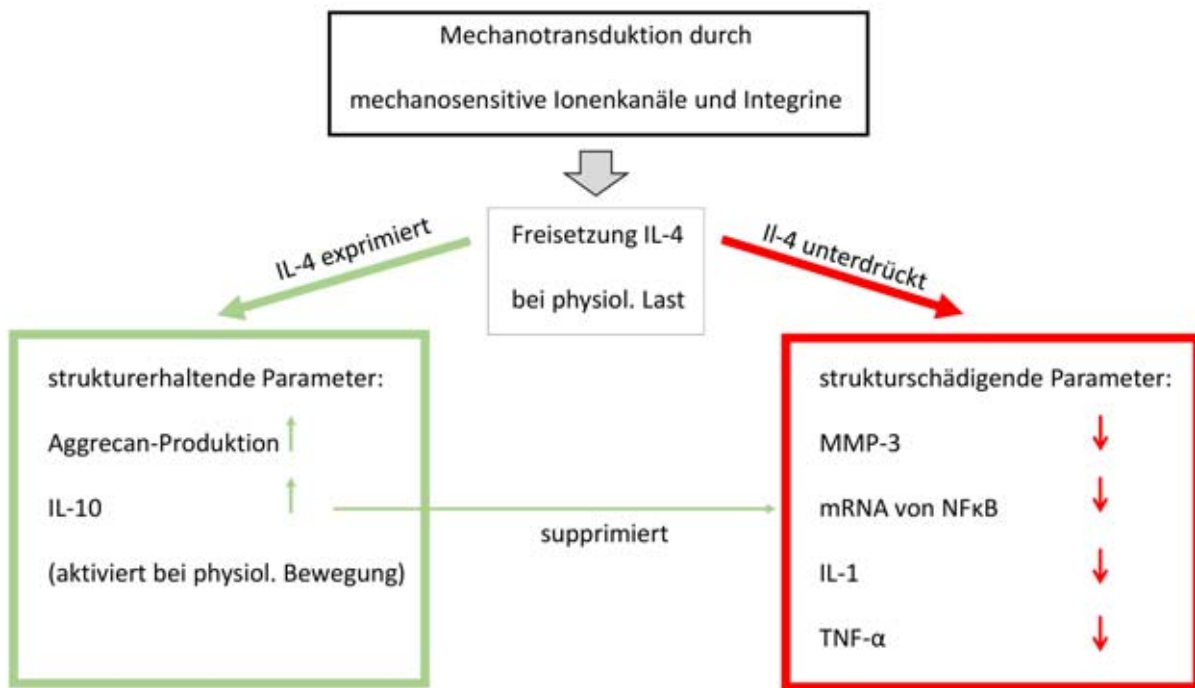


Abbildung 6 Strukturerhaltende und -destruierende Prozesse beim Gelenkknorpel unter Lasteinleitung. IL-10 (Interleukin-10), MMP-3 (Matrixmetalloproteinase-3), mRNA von NFκB (Messenger Ribonucleinsäure von Nuclear-Faktor kappa B), TNF-α (Tumor-Nekrose-Faktor α)

von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen, wie IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α sowie ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs), in Gang gesetzt [21] (Abb. 7). Diese Ausschüttung führt im Verlauf der Erkrankung zum Zusammenbruch der extrazellulären Matrix. Freigesetzte Proteoglykane, wie Decorin, Bestandteile kollagener Fasern, wie Fibromodulin, oder andere Bestandteile der extrazellulären Matrix aktivieren wiederum weitere Integrine und TLR, welche die Freisetzung von IL-1 und TNF-α stimulieren sowie Stickoxide und Prostaglandin E2 triggern. Ein weiterer Weg der Aktivierung von NF-κB und der daraus resultierenden Ausschüttung von IL-6, IL-8, TNF-α, MMP-3 und ADAMTS erfolgt auch über Rezeptoren für Glykation-Endprodukte, RAGE oder AGE genannt (Receptor for Advanced Glycation End-Products, Advanced Glycation End-Products) [25, 43]. Dieser Weg wird aber hauptsächlich mit (natürlichen) Alterungsprozessen in Verbindung gebracht und dürfte daher bei jungen

Patienten mit idiopathischer Kondylusresorption eher nicht in Frage kommen.

Zellen der Synovialmembran

Neben den Chondrozyten des Gelenkknorpels und den subchondralen Knochenzellen sind die Zellen der Synovialmembran zu nennen. Im Falle einer rheumatoiden Arthritis gilt als gesichert, dass der Ursprung der Autoimmunerkrankung in der Membrana synovialis liegt. Die entzündlichen Veränderungen breiten sich dann in die umgebenden Gelenkstrukturen aus.

Der innere Gelenkraum wird einerseits durch hyalinen Gelenkknorpel begrenzt, welcher den Condylus mandibulae, die Fossa mandibularis sowie das Tuberculum articulare überzieht, und andererseits durch die Membrana synovialis der Gelenkinnenhaut. Die Gelenkinnenhaut besteht aus der Membrana fibrosa und der Membrana synovialis. Die Membrana synovialis endet unmittelbar an den Knorpelrändern. Wir unterscheiden eine synoviale Intima, welche zum Gelenkraum hin orientiert ist und ei-

ne subintimale (subsynoviale) Schicht [16]. Die Deckschicht besteht zumeist aus 3 Zelllagen, welche Zotten (Villi synoviales) und Falten (Plicae synoviales) bilden können. Es liegen 2 Typen von Zellen vor [18]: Typ-A ist eine rundliche Zelle, welcher phagozytierende Eigenschaften zugesprochen werden. Dieser Zelltypus ist locker an der Oberfläche und zwischen größeren Falten und zottenbildenden, sog. B-Zellen eingelagert. Die B-Zellen liegen z.T. in mehreren Zelllagen hintereinander und haben Kontakt zu Blutgefäßen. Die Aufgabe der B-Zellen liegt darin, die Synovialflüssigkeit zu produzieren und gegebenenfalls, bei pathologischen Einflüssen, zu modifizieren. Den B-Zellen wird die Produktion von Hyaluronsäuren, Proteinen, sowie Kollagen und Fibronectin zugeschrieben [37, 40] während die A-Zellen Zelltrümmer und Fremdmoleküle aus dem Gelenkraum entfernen. Manche Autoren beschreiben auch einen sog. Intermediat-Typ [17]. Hier liegt die Vorstellung zugrunde, dass die Zelltypen A und B ineinander übergehen können. Gegenwärtig gehen wir davon aus, dass rund drei-

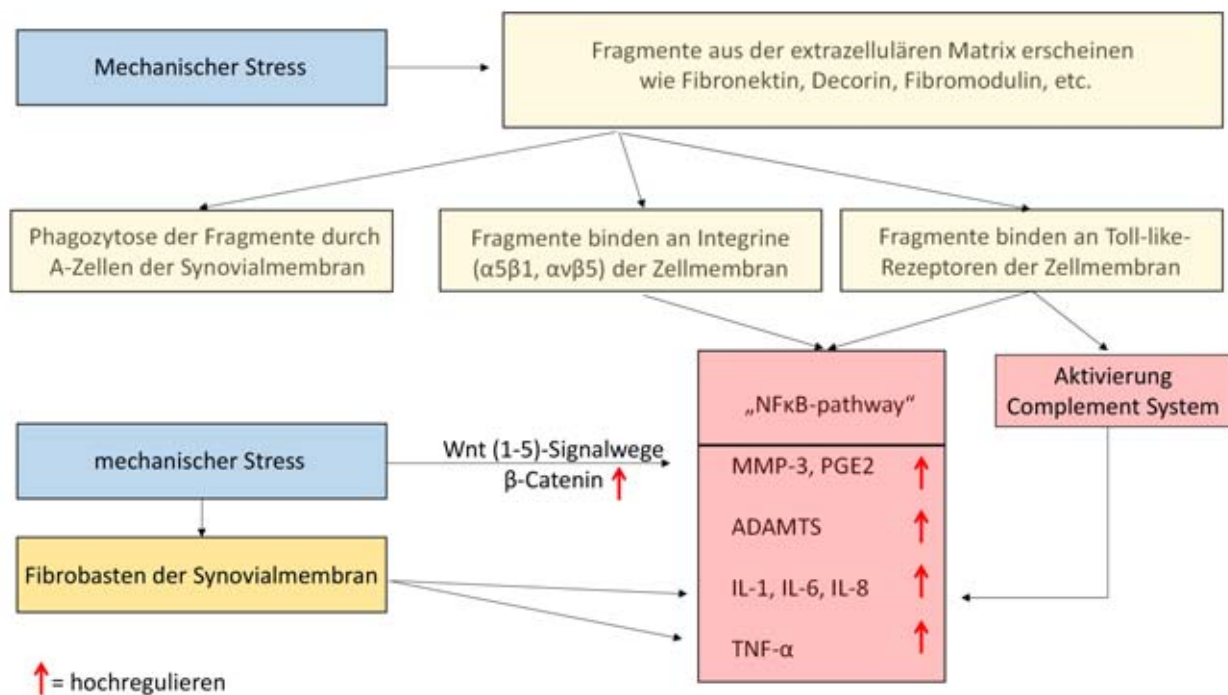


Abbildung 7 Prozesse und Stufen der Degradation der Knorpelmatrix unter unphysiologischer Last. MMP-3 (Matrixmetalloproteinase-3), PGE2 (Prostaglandin E2), ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains), IL-1, IL-6, IL-8 (Interleukin-1, 6, 8), TNF- α (Tumor Nekrose Faktor α)

viertel der Synovialzellen B-Zellen sind [33].

Die Synovialflüssigkeit ist ein Blut-Plasma-Dialysat. Der Hauptunterschied zum Blutserum besteht in der Zusammensetzung der Proteine und Hyaluronsäuren. Hyaluronsäure ist ein dimeres Molekül aus D-Glukuronsäure und N-Acetyl-D-Glukosamin. Die Aufgaben der Hyaluronsäure bestehen einerseits in der Sicherstellung der Gleiteigenschaften der Gelenkflächen und der Ernährung der Knorpelanteile; andererseits darin, oxidative Zellschäden zu regulieren, die Freisetzung von Proteoglykanen (Entzündungsreaktion) aus dem Knorpel zu unterdrücken sowie an der chemotaktischen, proliferativen und phagozytierenden Antwort des Gelenkes auf entzündliche Veränderungen teilzunehmen [34]. Der Gehalt an Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit wird zwischen 0,35 bis 7,6 mg/ml angegeben [15]. Im Schnitt gehen wir von 2–4 mg/ml aus [22].

Neben der Hyaluronsäure sind wichtige Bestandteile der Synovial-

flüssigkeit die Proteine Albumin und Globulin. Beide Proteine werden im Falle entzündlicher Gelenkerkrankungen verstärkt gebildet. Allerdings binden nur rund 2 % der Hyaluronsäuren an Proteine. Daher ist die Bindung an Proteine nicht für die rheologischen Eigenschaften verantwortlich. Weitere Proteine in der Synovialflüssigkeit sind Fibrinogen, Immunglobulin IgM, Metalloproteinase-Inhibitor, $\alpha 2$ -Makroglobulin sowie Lubricin (Glykoprotein). Neben Proteinen lassen sich Zytokine, Kollagene, Enzyme, Proteoglykane, Fibronectin, Harnsäure, Glukose, Na^+ , Cl^- Ionen, Lipide und zelluläre Bestandteile, wie Lymphozyten, Monozyten, Phagozyten und Leukozyten, nachweisen [15].

Im Falle von mechanischem Stress als Ursache entzündlicher Veränderungen betrachteten Schröder et al. [39] die Fibroblasten der Synovialmembran, welche den Hauptanteil der Zellstrukturen in der Membrana synovialis ausmachen. Es zeigte sich, dass Synovialfibroblasten gesunder

Probanden unter mechanischer Last verstärkt pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α , Prostaglandin E2 und IL-6 exprimieren. TNF- α blockt die Synthese von Proteoglykanen und gilt als einer der wichtigsten Entzündungsmodulatoren in Chondrozyten, Osteoblasten und synovialen Fibroblasten. Interessanterweise regulierten synoviale Fibroblasten, welche aus osteoarthritischen Gelenken gewonnen worden waren, unter mechanischer Last TNF- α , Prostaglandin E2 und IL-6 nicht weiter hoch. Diese Tatsache lässt sich so interpretieren, dass die Hochregulation der o.g. Zytokine offensichtlich nur in der Anfangszeit einer Osteoarthritis eine besondere Rolle zu spielen scheint und im Verlauf der Erkrankung andere Mediatoren den entzündlichen Prozess unterhalten [39]. Im Falle einer Entzündung regulieren die Synovialzellen auch die Ausschüttung von Wnt5 hoch und aktivieren den sog. nicht-kanonischen Wnt-Signalweg (Abb. 3). Der Wnt-Signalweg wird unter der Rubrik „Knochen“ (s. u.)

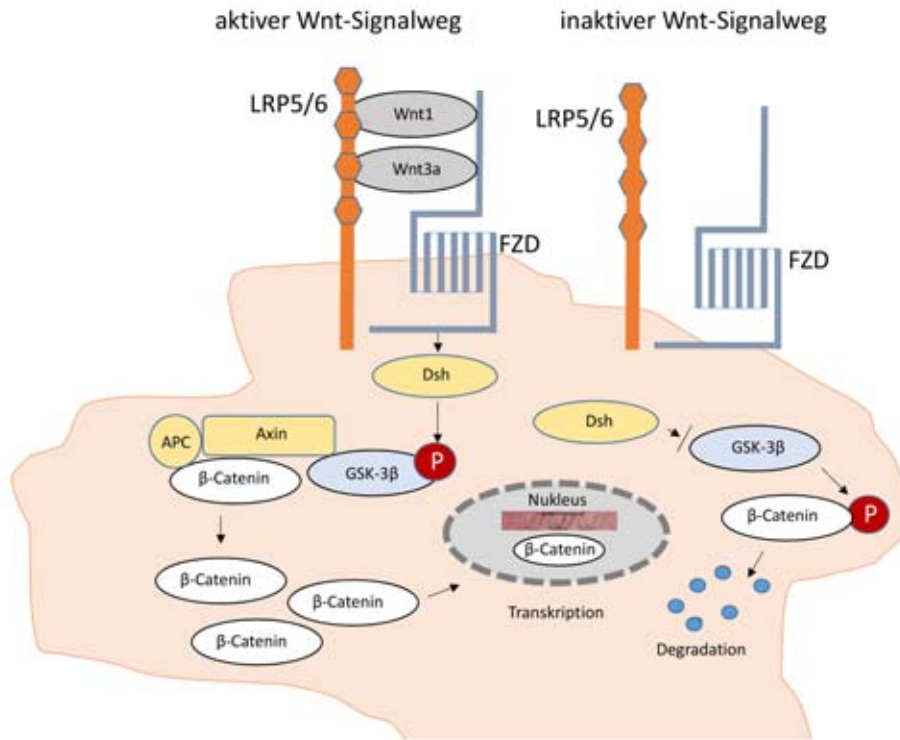


Abbildung 8 Aktiver und inaktiver Wnt-Signalweg zur Stimulierung der Osteoblasten und Osteozyten. Wnt1–5 (Wingless, Int-1), GSK-3β (Glykogensynthase-Kinase 3), LRP4/5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4/5/6), FDZ (Frizzled-receptor), CAMKII (Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II), DKK1 (Dickkopf Gen 1), ROR1/2 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor), RhoA (Ras Homologue Family Member A), Rac (Rho family of GTPases), JNK (c-Jun N-terminale Kinasen), PKC (Proteinkinase C), Wnt/PCP (Wnt/planar cell polarity pathway), P (Phosphorylierung)

detaillierter besprochen. Durch diesen Vorgang werden letztendlich Osteoklasten aktiviert und die Destruktion der Gelenkflächen vorangetrieben. Inwieweit pathologische Prozesse in der Membrana synovialis als Ausgangspunkt einer idiopathischen Kondylusresorption anzusehen sind, ist zurzeit ungeklärt. Die radiologischen Befunde – selten Gelenkerguss – sprechen eher dagegen.

Knochen

Als weitere Struktur des Gelenkes kommen Störungen im Knochenstoffwechsel für die Entstehung einer idiopathischen Kondylusresorption in Betracht. Der Knochen des Condylus mandibulae entwickelt sich aus dem Mesenchym heraus durch desmale Ossifikation. Im Gegensatz zu anderen Schädelknochen, wie dem Os temporale, existieren keine knorpeligen Grundstrukturen des Unterkieferknochens. Der artikulierende Gelenkknorpel bildet sich auch eigenständig sekundär im Mesenchym (wie auch der Discus articularis) und lagert sich

dem knöchernen Teil des Condylus mandibulae an [5, 28] (Abb. 4b).

Proliferativ sind beim Knochengewebe die sog. Vorläuferzellen aktiv. Es handelt sich um spindelförmige Zellen, welche im Bereich vom Periost, Endost sowie in den Wänden der späteren Havers-Kanäle liegen. Unter funktionellen als auch unter unphysiologischen Beanspruchungen des Knochens differenzieren sich die Vorläuferzellen zu Osteoblasten, welche über Zytoplasmafortsätze mit Osteozyten in Kontakt stehen. Osteoblasten besitzen zahlreiche Rezeptoren für Hormone, Zytokine und andere signalgebende Substanzen.

Osteoblasten können sich auf verschiedene Weise weiterentwickeln. Ein Teil von ihnen verbleibt an der Knochenoberfläche. Sie drosseln die synthetischen Zellaktivitäten und werden zu Knochensaumzellen. Der andere Teil der Osteoblasten umgibt sich mit Osteoid. Diese organische Grundsubstanz des Knochens besteht aus Kollagen Typ I, Proteoglykanen, Osteokalzin, Osteonektin und Osteo-

pointin sowie diversen Wachstumsfaktoren. Die Osteoidschicht wird zunehmend mineralisiert. Letztendlich ist der Zelleib in eine Knochenlaku-ne eingebaut. Es gehen von dort aber zahlreiche Fortsätze aus. Diese Fortsätze haben Kontakt zu anderen Osteozyten und zu den Knochenkanälchen. Über die Fortsätze haben die „eingeschlossenen“ Osteozyten immer Signalaustausch mit den Osteoblasten und mit den Knochensaumzellen der Umgebung [24].

In den letzten Jahren sind die molekularen Prozesse, welche der Homöostase des Knochens sowie bei Knochenerkrankungen zugrunde liegen, weiter aufgeklärt worden. Besondere Bedeutung spielen die verschiedenen Formen des Wnt/β-Catenin-Signalweges in der Morphogenese des Kopfes, in der Homöostase des Knochenstoffwechsels, aber auch im Falle pathologischer Prozesse oder mechanischer Last auf den Knochen [10, 32] (Abb. 8). Laut Wu et al. [48] führt jede Störung, welche die physiologische Funktion des Wnt/β-Catenin-

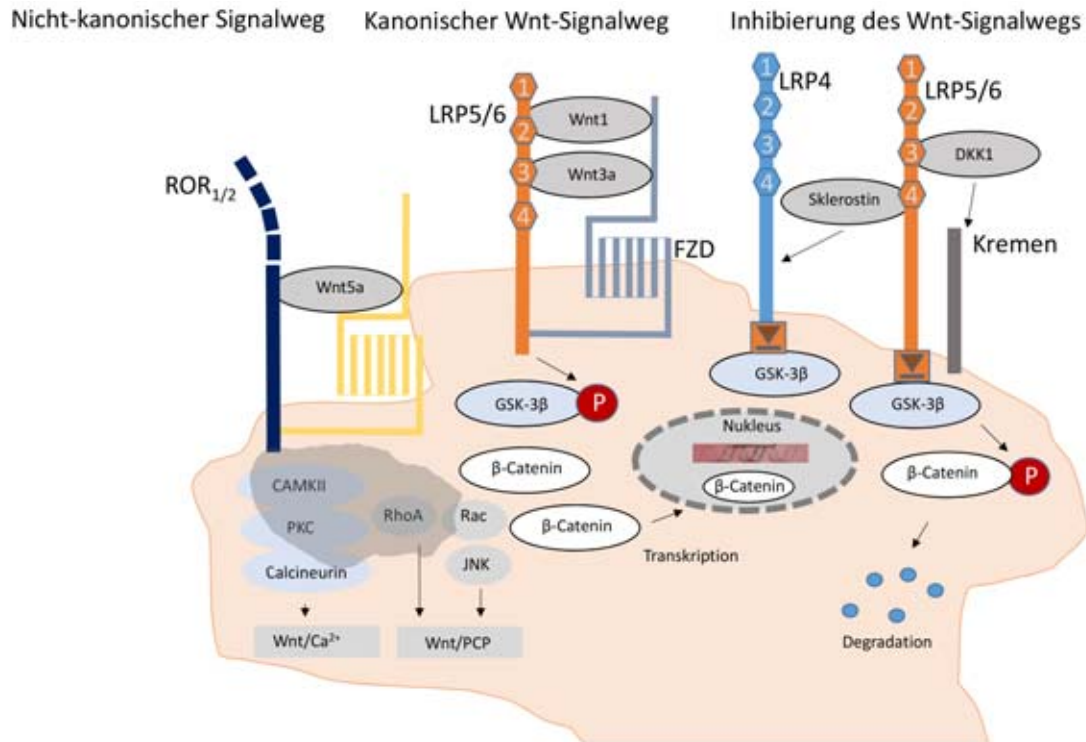


Abbildung 9 Derzeit bekannte Wnt-Signalwege, welche bei der Regulation des Knochenstoffwechsels eine Rolle spielen. Wnt1–5 (Wingless, Int-1), GSK-3β (Glykogensynthase-Kinase 3), LRP4/5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4/5/6), FDZ (Frizzled receptor), Dsh (Dishevelled), APC (Adenomatous-polyposis-coli-Protein)

Signalweges beeinflusst, zu Dysregulationen der Osteoblasten- und Chondrozytenfunktion mit Veränderungen der Knochenmasse und degenerativen Gelenkerkrankungen.

Auf der Ebene der Mesenchymalzellen unterbindet der Wnt-Signalweg die Differenzierung dieser Zellen zu Chondrozyten oder Fettzellen und fördert die Osteogenese. Der Wnt-Signalweg stimuliert die Osteogenese darüberhinaus durch Expression des *Runx2*-Gens und durch Stimulierung der Osteoblastendifferenzierung. Er verhindert die Apoptose von Osteoblasten und unterdrückt die Osteoklastendifferenzierung [20].

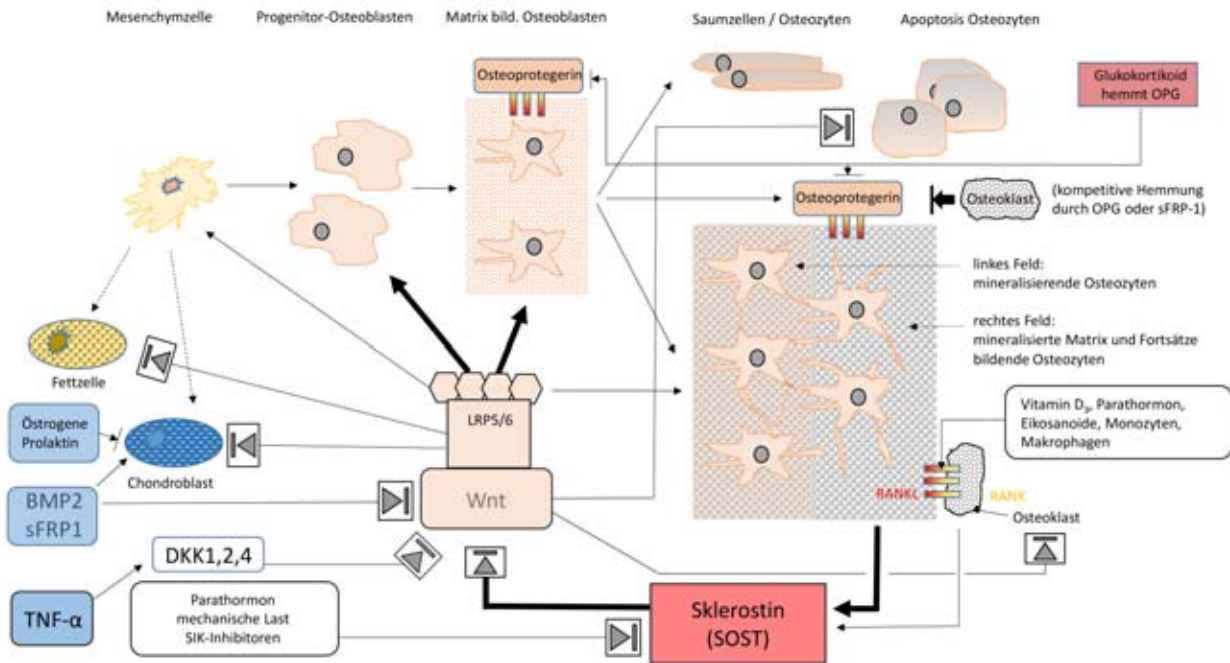
Wir unterscheiden beim Wnt-Signalweg einen kanonischen Wnt-Signalweg und einen nicht-kanonischen Weg (Abb. 9). Der nicht-kanonische Wnt-Signalweg wird über Wnt5a aktiviert und induziert die Osteoklastendifferenzierung. Insbesondere Synovialzellen setzen bei Entzündungsprozessen viel Wnt5a frei. Durch diesen Vorgang wird das Gen ROR2 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor) exprimiert, welches die Osteoklasten-

Progenitorzellen zu aktiven Osteoklasten umwandelt und die RANK-Rezeptoren der Osteoklasten aktiviert. Wnt4 und Wnt16 blockieren dagegen die Expression von RANK.

Wird der kanonische Wnt-Signalweg stimuliert, erhöht sich die Konzentration von β-Catenin in der Zelle und dies erhöht die Transkription von Genen im Zellkern [27]. In diesen Fällen binden zunächst außen an der Zellmembran Wnt1 und Wnt3a an die Rezeptoren „Frizzled“ und LRP5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein). Dadurch wird im Zellinneren die GSK-3β (Glykogensynthase-Kinase 3) phosphoryliert und inaktiviert. GSK-3β kann jetzt nicht mehr β-Catenin seinerseits inaktivieren, sodass eine hohe Verfügbarkeit von β-Catenin in der Zelle die Transkription steigert (Abb. 9). Dem Rezeptor LRP5 werden nach heutigem Kenntnisstand mehr Aufgaben bei der Aufrechterhaltung der Knochenmasse beim Erwachsenen, dem Rezeptor LRP6 Aufgaben schwerpunktmäßig in der embryonalen Knochenentwicklung zugeschrieben, wobei beide Re-

zeptoren überlappende Funktionen haben [20]. Die Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalwegs stimuliert die Osteoblastenreifeung und den Aufbau von Knochenmasse (Abb. 10).

Der kanonische Wnt-Signalweg scheint bei der Differenzierung von Osteoblasten eine zentrale Rolle zu spielen. Inhibitoren des Wnt-Signalweges sind Gene der sog. Dickkopf-Familie, wie DKK1 in Kombination mit dem Gen Kremen. DKK1 bindet an die BP1- und BP3-Domäne des Wnt-Rezeptors LRP6 (Lipoprotein-related protein 6) (Abb. 8). LRP6 und der Wnt-Rezeptor „Frizzled“ sind normalerweise an der Signalweiterleitung (β-Catenin) im Osteozyten beteiligt. Das Dickkopf-Protein und Kremen binden an LRP6 und blockieren somit die Signalweiterleitung zur Transkription in der Zelle. Die Dickkopf-Genfamilie gilt als essenziell bei der Entwicklung des Kopfes und der Gliedmaßen bei Säugetieren [32]. Im Falle von Patienten mit Überexpression von DKK1 treten lytische Knochenläsionen auf. DKK1 reduziert die Bildung von Knochenmasse und verhindert die Ausbildung von Osteophyten. In ent-



(Abb. 1-3, 5-10: M. Behr)

Abbildung 10 Übersicht der Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Wnt1-5 (Wingless, Int-1), GSK-3β (Glykogensynthase-Kinase 3), LRP4/5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4/5/6), FDZ (Frizzled receptor), SOST (Sklerostin-Gen), BMP2 (Bone morphogenetic protein 2), OPG (Osteoprotegerin), sFRP1 (Secreted Frizzled Related Protein 1), DKK1 (Dickkopf-Gen 1), RANKL (receptor activator of nuclear-factor-Kappa B-ligand)

zündlich veränderten Gelenken finden wir die Expression von DKK1 besonders in den Synovialzellen und in benachbarten Chondrozyten [13]. Bei rheumatoider Arthritis liegt die Serumkonzentration mit $31,5 \pm 2$ pg/ml doppelt so hoch wie bei Gesunden, während Patienten mit Spondylitis vergleichbare Serumwerte zu gesunden Probanden aufweisen. Die Regulation des DKK1 erfolgt über TNF-α. So senkt die Gabe von TNF-α-Inhibitoren den Serumspiegel von DKK1 auf ein physiologisches Niveau [13].

Anders als Osteoblasten stammen Osteoklasten von Monozyten und Makrophagen-Zell-Linien ab. Die Differenzierung einer Osteoklasten-Vorläuferzelle zu einem Osteoklast wird durch die Expression von RANKL und Zytokinen durch Osteoblasten und Osteozyten bewirkt. Die Bindung des RANK-Liganden (RANKL) an den RANK-Rezeptor der Osteoklastenvorläuferzellen lässt den Osteoklast ausreifen und aktiviert ihn (Abb. 3). Diesem Prozess steuern die Osteoblasten und Osteozyten durch die Ausschüttung von Osteoprotegerin (OPG) entgegen.

Der kanonische Wnt-Signalweg verstärkt die Expression von Osteoprotegerin und wirkt der Osteoklastendifferenzierung entgegen (Abb. 10) [27]. Dies erhöht die Knochenmasse. Eine übermäßige Knochenbildung hemmt das Gen SOST über Sklerostin („Knochenbildungshemmer“). Das normalerweise hohe Niveau der Sklerostin-Ausschüttung durch Osteozyten weist darauf hin, dass das Wnt/β-Catenin-System in der Regel auf „off“ geschaltet ist (Abb. 10). Im Wechselspiel regulieren Wnt-Signalweg und SOST die Knochenhomöostase. Mechanische Last, IL-6 und Parathormon unterdrücken die Expression von SOST in Osteozyten und aktivieren den Wnt-Signalweg. Auch SIK-(Salt-Inducible Kinase-)Inhibitoren unterbinden die Sklerostin-Freisetzung und die Aktivierung von RANKL, sodass die Osteoklastenfunktion und -aktivierung unterbleibt.

Statement: Hypothese zur Ätiologie der idiopathischen Kondylusresorption

Viele der oben beschriebenen Regelkreise und Mechanismen des Kno-

chenstoffwechsels sind nur z.T. bekannt und verstanden. Die definitive Zuordnung der Entstehung der idiopathischen Kondylusresorption zu einer Störung in einem Regelkreis ist derzeit nicht möglich. Folgende Hypothese soll aber formuliert werden:

In der Bildgebung fällt auf, dass die Resorption zumeist die anterioren Bereiche des Condylus mandibulae erfasst. Wie schon Steinhardt [41] zeigen konnte, finden wir normalerweise im Kiefergelenk funktionelle Anpassungen von Knochen und Knorpel sowohl im Bereich des Tuberculum articulare als auch dem anterioren Bereich des Condylus mandibulae; beispielsweise bei einer Angle-Klasse II₂. Knochen und Knorpel werden in diesem Fall verstärkt. So ist beim tiefen Biss beispielsweise die Wegstecke für den Kondylus entlang des Tuberkulums bis zur Entkoppelung der Zahnreihen weit, bevor der Unterkieferkorpus nach vorne geschoben werden kann. Während die Entkoppelung der Frontzähne durch die Rotationsbewegung des Unterkiefers fortschreitet, besteht aber schon

ein stetiger Kraftvektor nach anterior, welcher den Kondylus gegen das Tuberkulum drückt. Auf diesen funktionellen Reiz hin reagiert physiologischerseits der Knochen und der Knorpel mit apositionellem Wachstum. Abbildung 10 zeigt, dass mechanische Last normalerweise Sklerostin herunterreguliert und der Wnt-Signalweg aktiviert wird, sodass Knochenmasse gebildet werden kann. Die „off“-Stellung des Wnt-Signalwegs wird durch die mechanische Last aufgehoben und das Knochenwachstum wird aktiviert. Bei der idiopathischen Kondylusresorption könnte das Gleichgewicht im Knochen zwischen anaboler Funktion des Wnt-Signalwegs und der katabolen Funktion des SOST-/Sklerostin-Gens gestört sein. Die lokal begrenzten Resorptionen (im Gegensatz zu multifokalen Reaktionen bei systemischen Erkrankungen) legen die Vermutung nahe, dass eine lokale (Über-)Lasteinleitung und ein gleichzeitiger Defekt im Regelkreis des SOST-Gens/Wnt-Signalweg vorliegen. Anstatt zusätzlichen Knochen unter Last anzubauen, werden unter Last lokal die den Knochen abbauenden Regelmechanismen aktiviert. Die Störung könnte beispielsweise im SOST-Gen oder bei den LRP5/6 sowie dem Rezeptor „Frizzled“ liegen.

Ist das SOST-Gen und die Sklerostin-Expression unterdrückt, zeigen sich dagegen im Knorpel durch Aktivierung des Wnt-Signalweges Veränderungen wie bei einer Osteoarthritis [12, 47]. Schon Blechschmidt [8] und später Radlanski [36] wiesen darauf hin, dass mechanische Reize auch zu Veränderungen der Genantwort (mechanische Genwirkungen) führen und offensichtlich in der Morphogenese und Teratogenese des Kopfes eine Rolle spielen können. Parallel zur Störungen des Regelkreises Wnt-Signalweg/SOST können Schwankungen im Östrogen- und Prolaktin-Spiegel dazu beitragen, die artikulierenden Flächen zu schädigen. Bekannt ist auch, dass gerade Chondrozyten sehr heterogen in Gestalt, Größe und Matrix ausfallen können [45], sodass im Falle der idiopathischen Kondylusresorption evtl. weniger belastbare Chondrozytentypen vorliegen könnten. Insgesamt

dürften die Ursachen der idiopathischen Kondylusresorption in einer Kombination von lokaler mechanischer Überlastung und Störungen in den Stoffwechselregelkreisen von Synovialmembran, Knorpel und/oder Knochen liegen.

Therapie

Aufgrund der unbekanntenen Ätiologie liegen zurzeit keine kausalen therapeutischen Therapiekonzepte vor. Die derzeitige Therapie zielt zunächst darauf ab, durch Abstützung der Bisslage mit Aufbissbehelfen eine Linderung der Schmerzsymptome zu erreichen. Bei akuten Schmerzzuständen haben sich zusätzlich Naproxen mit Magenschutz (z.B. Vimovo® 500/20 mg, 1–0–1; cave Bluthochdruck, Schwangerschaft) bewährt. Wichtige Therapieleitlinie ist die oben geschilderte Tatsache, dass durch physiologische Gelenkbewegungen für die Gelenkstruktur protektive Stoffwechselprozesse in Gang kommen bzw. unterhalten werden können (Abb. 6) [31]. Daher ist die Kombination von adjustierten Aufbissbehelfen (Gesichtsbogen, Zentrikregistrat ist ein Muss!) zur Korrektur der Bisslage mit intensiver physiotherapeutischer Übungsbehandlung ein wichtiger Baustein, um physiologische Bewegungsabläufe des Kiefergelenks wieder zu etablieren, was den Heilungsprozess fördert. Hierbei ist vor allem die Anleitung zu täglichen, vom Patienten selbst durchzuführenden Übungen für den Erfolg essenziell [4].

Da die Resorption im Laufe der Zeit (> 5 Jahre) scheinbar zum Stehen kommt, sind weitere Eingriffe, welche die Bisslage korrigieren, erst indiziert, wenn über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten Beschwerdefreiheit herrscht und keine Änderungen bezüglich der Resorption in der Bildung nachweisbar sind. Dann müssen evtl. ein zweites Mal chirurgische, kieferorthopädische und prothetische Maßnahmen durchgeführt werden [3, 49].

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richt-

linien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Michael Behr, Jochen Fanghänel,
Peter Proff, Thomas Strasser,
Alois Schmid, Christian Kirschneck,
Regensburg

Literatur

1. Aljerian A, Gilardino MS: Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg* 2019; 46: 197–205
2. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L: Progressive mandibular retrusion – idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 8–15
3. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L: Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 117–127
4. Behr K, van de Loo J, Behr M: Welche physiotherapeutischen Maßnahmen helfen bei kraniomandibulären Dysfunktionen? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen. Antworten auf Fragen aus der Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 2020, 237–261
5. Behr M, Fanghänel J, Proff, P, Kirschneck C: Wie ist das kraniomandibuläre System entstanden? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen. Antworten auf Fragen aus der Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 2020, 26–39
6. Behr M, Fanghänel J: Wie funktioniert das Kiefergelenk des Menschen? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen. Antworten auf Fragen aus der Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 2020, 41–54
7. Black R, Grodzinsky AJ: Dexamethasone. Chondroprotective corticosteroid or catabolic killer? *Eur Cell Mater* 2019; 38: 246–263
8. Blechschmidt E: *Mechanische Genwirkungen – Funktionsentwicklung I*. Musterschmidt, Göttingen 1948
9. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P: Goldenhar syndrome. *Current perspectives*. *World J Pediatr* 2017; 13: 405–415
10. Bonewald LF: The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 229–238
11. Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 454–457
12. Chang JC, Christiansen BA, Murugesu DK et al.: SOST/sclerostin improves post-traumatic osteoarthritis and inhibits MMP2/3 expression after injury. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1105–1113

13. Diarra D, Stolina M, Polzer K et al.: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156–163
14. Dimitrov B, Balikova I, Jekova N, Vakrilova L, Fryns J-P, Simeonov E: Acrofacial dysostosis type Rodríguez. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 81–85
15. Fam H, Kontopoulou M, Bryant JT: Effect of concentration and molecular weight on the rheology of hyaluronic acid/bovine calf serum solutions. *Biorheology* 2009; 46: 31–43
16. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg): *Waldeyer – Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas in einem Band.* De Gruyter, Berlin, New York 2009
17. Fell HB, Glauert AM, Barratt ME, Green R: The pig synovium. I. The intact synovium in vivo and in organ culture. *J Anat* 1976; 122: 663–680
18. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K: Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol* 2000; 63: 17–31
19. Jaffré B, Watrin A, Loeuille D et al.: Effects of anti-inflammatory drugs on arthritic cartilage. A high-frequency quantitative ultrasound study in rats. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1594–1601
20. Johnson ML: Wnt signaling and bone. In: Bilzikian JP, Raisz LG, Martin TJ (Hrsg): *Principles of bone biology.* Elsevier, Amsterdam, Boston 2008, 121–137
21. Kelwick R, Desanlis I, Wheeler GN, Edwards DR: The ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family. *Genome Biol* 2015; 16: 113
22. Krause WE, Bellomo EG, Colby RH: Rheology of sodium hyaluronate under physiological conditions. *Biomacromolecules* 2001; 2: 65–69
23. Lim K-H, Staudt LM: Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a011247
24. Linß W, Fanghänel J: *Histologie. Zytologie, Allgemeine Histologie, Mikroskopische Anatomie.* De Gruyter, Berlin, New York 1999
25. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS et al.: Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end-products. Potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2376–2385
26. Löffler G: *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie.* Springer, Heidelberg 2008
27. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M et al.: The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. *Int J Mol Sci* 2019; Nov 6;20(22):5525. doi: 10.3390/ijms20225525.
28. Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Jiménez-Collado J: Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec* 1999; 255: 20–33
29. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RC, van Sickels JE, Holt GR: Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 527–532
30. Mitsimponas K, Mehmet S, Kennedy R, Shakib K: Idiopathic condylar resorption. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018; 56: 249–255
31. Musumeci G: The effect of mechanical loading on articular cartilage. *J Funct Morphol Kinesiol* 2016; 1: 154–161
32. Niehrs C: Molekulare Pfadfinder: Wie Proteine Köpfe formen. <https://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca03-2/molek.html> (letzter Zugriff: 16.06.2020)
33. Okada Y, Nakanishi I, Kajikawa K: Secretory granules of B-cells in the synovial membrane. An ultrastructural and cytochemical study. *Cell Tissue Res* 1981; 216: 131–141
34. Praest BM, Greiling H, Kock R: Assay of synovial fluid parameters. Hyaluronan concentration as a potential marker for joint diseases. *Clin Chim Acta* 1997; 266: 117–128
35. Prakken B, Albani S, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138–2149
36. Radlanski RJ: Mechanische Genwirkungen? Eine Frage der Teratologie. In: Fanghänel J, Behr M, Proff P (Hrsg): *Teratologie heute.* Eigenverlag, Regensburg, Greifswald 2012, 83–90
37. Roy S, Ghadially FN: Ultrastructure of normal rat synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 26–38
38. Sansare K, Raghav M, Mallya SM, Karjodkar F: Management-related outcomes and radiographic findings of idiopathic condylar resorption. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 209–216
39. Schröder A, Nazet U, Muschter D, Grässel S, Proff P, Kirschneck C: Impact of mechanical load on the expression profile of synovial fibroblasts from patients with and without osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2019; Jan 30;20(3):585. doi: 10.3390/ijms20030585
40. Schumacher HR: Ultrastructure of the synovial membrane. *Ann Clin Lab Sci* 1975; 5: 489–498
41. Steinhardt G: Zur Pathologie und Therapie des Kiefergelenkknackens. *Dtsch Zschr Chir* 1933; 241: 531–552
42. Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA: Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 51–58
43. Teissier T, Boulanger É: The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology* 2019; 20: 279–301
44. Tsai CL, Liu TK, Chen TJ: Estrogen and osteoarthritis. A study of synovial estradiol and estradiol receptor binding in human osteoarthritic knees. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1287–1291
45. Wilkens RJ, Browning JA, Urban JPG: Chondrocyte regulation by mechanical load. In: Stoltz JF (Hrsg): *Mechanobiology: cartilage and chondrocyte.* IOS Press, Amsterdam, Berlin 2000, 67–74
46. Wolford LM, Galiano A: Adolescent Internal Condylar Resorption (AICR) of the temporomandibular joint, part 1. A review for diagnosis and treatment considerations. *Cranio* 2019; 37: 35–44
47. Wu Q, Huang JH, Sampson ER et al.: Smurf2 induces degradation of GSK-3beta and upregulates beta-catenin in chondrocytes. A potential mechanism for Smurf2-induced degeneration of articular cartilage. *Exp Cell Res* 2009; 315: 2386–2398
48. Wu Q, Zhu M, Rosier RN, Zuscik MJ, O'Keefe RJ, Di Chen: Beta-catenin, cartilage, and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 344–350
49. Young A: Idiopathic condylar resorption. The current understanding in diagnosis and treatment. *J Indian Prosthodont Soc* 2017; 17: 128–135



(Foto: UKR)

PROF. DR. MED. DENT.

MICHAEL BEHR

Universität Regensburg

Fakultät für Medizin

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

93053 Regensburg

michael.behr@klinik.uni-regensburg.de