



Grundlagen der apikalen dentalen Läsionen und die Entwicklung eines histopathologischen Scores

„Dental apical inflammation score“ – für den klinischen Alltag

Obwohl apikale Läsionen zum zahnmedizinischen Alltag gehören und histopathologisch routinemäßig untersucht werden, wird abgesehen von dem Malignitätsausschluss kein weiterer Mehrwert an Information weder für den Zahnmediziner noch für den Pathologen gewonnen.

Daher entwickelten Krenn et al. 2020 den „Dental apical inflammation score“ (DAIS), welcher erstmalig eine standardisierte Bewertung der Quantität und Qualität der apikalen Entzündung erlaubt¹ und somit dem Arzt im Alltag ein Instrument zur Objektivierung der klinischen Befunde an die Hand gibt.

APIKALE LÄSIONEN

Eine apikale Läsion ist als Immunreaktion des Körpers auf pathogene Bakterien, die in das periapikale Gewebe eindringen, zu verstehen². Hierbei kommt es zu lokaler Knochendestruktion. Die Läsion ist histologisch durch fibröses Binde- und Granulationsgewebe, proliferierendes Epithel und unterschiedliche inflammatorische Zelltypen charakterisiert^{2,3}. Die Immunantwort erfolgt durch die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, die effektive Opsonierung mit Immunglobulin G und anschließende effektive Phagozytose der Bakterien². Dafür wird die apikale Läsion von unterschiedlichen inflammatorischen Zellen infiltriert, die durch chemotaktische Signale geleitet werden.

Die Populationen der akut inflammatorischen Zellen besteht aus Neutrophilen Granulozyten und Granulozyten der chronisch inflammatorischen Zellen aus Lymphozyten, Makrophagen, Histozyten und Plasmazellen^{4,5}.

GRUNDLAGEN DER PATHOGENESE

Während dieses Prozesses werden die Zytokine IL-1 β von aktivierten Makrophagen und TNF- β von aktivierten T-Lymphozyten ausgeschüttet, welche als primäre Ursache von apikaler Knochendestruktion identifiziert wurden⁶. Diese Zytokine bewirken unter anderem die Reifung von Preosteoklasten in reife Osteoklasten und die Aktivierung von bereits vorhandenen Osteoklasten^{6,8-13}. Bezüglich der Pathogenese zeigt sich also eindeutig, dass das humorale und zelluläre Immunsystem eine wichtige Rolle spielt¹³.

VERLAUF

Durch Entfernung der Pulpa und eine effektive Wurzelkanalbehandlung kann in den meisten Fällen eine erfolgreiche Behandlung der apikalen Läsion erfolgen¹⁴. Führt dies jedoch nicht zum Ziel, erfolgt eine Revision der Wurzelkanalbehandlung oder als apikal chirurgische Maßnahme eine Wurzelspitzenresektion, um eine weitere bakterielle Kontamination des Wurzelkanalsystems in das umliegende Gewebe zu verhindern¹⁵. Bezüglich der Ausheilung von apikalen Läsionen zeigen mehrere Studie, dass 74 bis 85 % der apikalen Läsionen innerhalb von 48 Monaten heilen, wobei der Heilungsprozess nach chirurgischer Intervention schneller abgeschlossen ist¹⁴⁻¹⁹.

UNTERSCHIEDUNG VON APIKALEM ABSZESS, GRANULOM UND ZYSTE

Wird eine weitere bakterielle Infiltration jedoch nicht verhindert, kann dies zu einem apikalen Abszess, einem apikalen Granulom oder einer

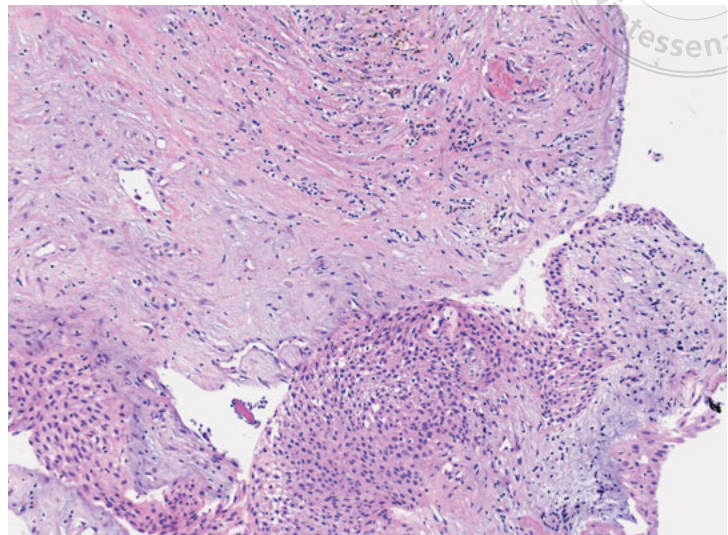


Abb. 1 Apikale Läsion mit Epithelinsel (HE-Färbung, 120-fache Vergrößerung).

apikalen Zyste führen²⁰. Die Ursache eines apikalen Abszesses ist auf die exzessive Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in die apikale Läsion zurückzuführen. Neutrophile Granulozyten gehen 24 bis 48 Std. nach Verlassen des Blutkreislaufes in die Apoptose über, wobei proteolytische Enzyme ausgeschüttet werden^{21,22}. Geschieht dies in zu hohem Ausmaß, kann es zu einer lokalen Liquidifizierung des Gewebes sowie Eiterbildung führen²³. Ein apikales Granulom hingegen stellt tendenziell einen initial reparativen Prozess auf die lokale Entzündung dar²⁵. Durch die Proliferation der Malassez-Epithelreste kann ein apikales Granulom Epithelinseln aufweisen²⁵ (Abb. 1). Eine apikale Zyste ist jedoch im Gegensatz zu einem Granulom nahezu vollständig mit mehrschichtigem Epithel bedeckt. Innerhalb der apikalen Läsionen wird die Inzidenz von apikalen Zysten mit 6 bis 55 % beschrieben²⁶. Die große Varianz ist sowohl mit Unterschieden in der Methodik der Studien als auch der Definition von Epithelialisierung zu erklären, zeigt aber auch, dass ein apikales Granulom und eine apikale Zyste eher ein Kontinuum sind.

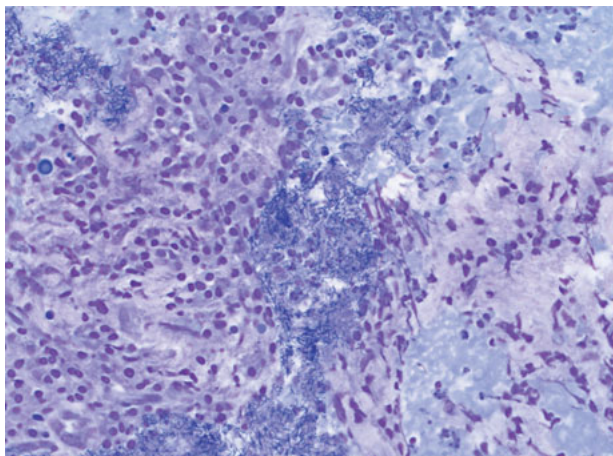


Abb. 2 Gram-positive Bakterien (Gram-Färbung, 600-fache Vergrößerung).

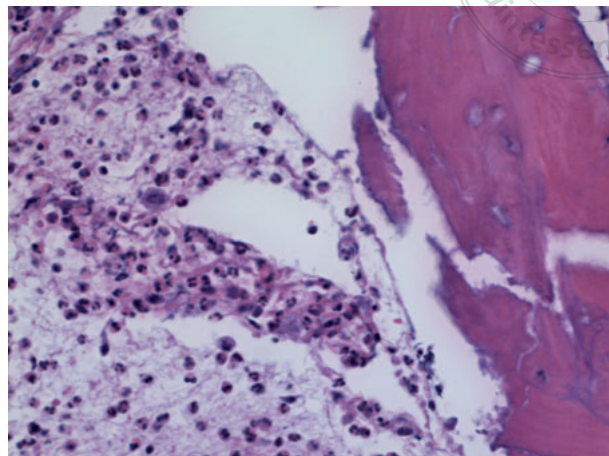


Abb. 3 Knochenfragment (rechter Bildrand) mit Anzeichen einer bakteriellen Ostitis in einer apikalen Läsion (HE-Färbung, 600-fache Vergrößerung).

BAKTERIELLE BETEILIGUNG

Auch Endotoxine von Bakterien spielen eine Rolle beim Zystenwachstum und der Knochendestruktion. Obwohl der Nachweis von Bakterien in apikalen Läsionen mehrfach erbracht wurde, herrscht bezüglich der Pathogenese noch kein wissenschaftlicher Konsens. Zwar wurden Zystenflüssigkeiten mikrobiell untersucht, jedoch konnten teilweise keine Bakterien nachgewiesen werden²⁷. In anderen Arbeiten wurden allerdings Bakterien im Liquor der Zyste oder in den Zysten selbst nachgewiesen^{29,30} (Abb. 2). Des Weiteren wurden Bakterien in unmittelbarer Nähe zu Knochenpartikeln nachgewiesen und Ostitis in Zusammenhang mit apikalen Läsionen erstmals beschrieben³⁰ (Abb. 3).

„DENTAL APICAL INFLAMMATION SCORE“

Der im Jahre 2020 entwickelte „Dental apical inflammation score“ (DAIS) soll den Klinikern einen praktischen Mehrwert für ihre zahnärztliche Behandlung und damit auch für das Wohl ihrer Patienten geben. Hierzu wird das infil-

trative Gewebe der apikalen Läsion bezüglich einer akut inflammatorischen Zellpopulation (neutrophile Granulozyten) und einer chronisch inflammatorischen Zellpopulation (Lymphozyten, Makrophagen, Histozyten und Plasmazellen) betrachtet und deren Vorkommen semiquantitativ (niedriges vs. hohes Vorkommen) bewertet. Die Bewertung erfolgt in einer Standard-Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung im Routinerahmen der histopathologischen Diagnostik. Aus den zwei Zellpopulationen und der semiquantitativen Bewertung ergeben sich folglich 4 Kombinationsmöglichkeiten (Abb. 4).

Um den Score zu validieren, wurden mit diesem insgesamt 210 apikale Läsionen bezüglich ihrer Inzidenz, Epithelialisierung, des Auftretens von Fremdkörpern und bakteriellen Vorkommens untersucht. Außerdem wurden Knochenfragmente, welche sich in den Läsionen befanden, mit dem „Histopathological osteomyelitis evaluation score“ (HOES) von Tiemann et al. bewertet³¹.

Die Ergebnisse erlauben eine Einteilung der apikalen Läsionen in 4 Typen mit statistisch signifikanten Unterschieden, deren Kernaussage in Tabelle 1 zusammengefasst ist.

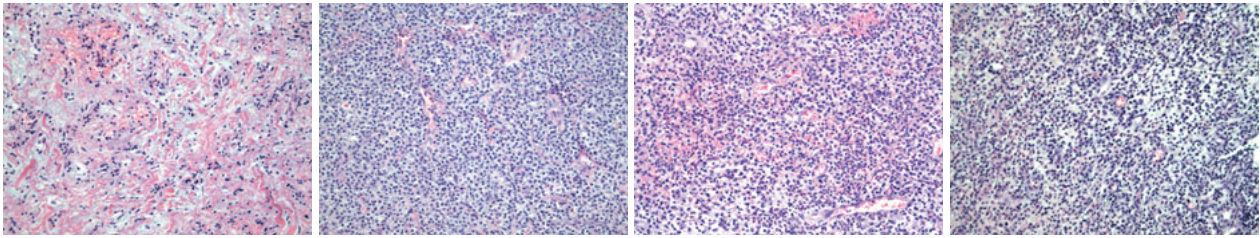


Abb. 4a DAIS 1: akute Zellpopulation = niedrig, chronische Zellpopulation = niedrig (HE-Färbung, 220-fache Vergrößerung). **Abb. 4b** DAIS 2: akute Zellpopulation = niedrig, chronische Zellpopulation = hoch (HE-Färbung, 220-fache Vergrößerung). **Abb. 4c** DAIS 3: akute Zellpopulation = hoch, chronische Zellpopulation = niedrig (HE-Färbung, 220-fache Vergrößerung). **Abb. 4d** DAIS 4: akute Zellpopulation = hoch, chronische Zellpopulation = hoch (HE-Färbung, 220-fache Vergrößerung).

Tab.1 Einteilung der apikalen Läsionen.

DAIS 1	niedrige Knochendestruktion niedrige Wahrscheinlichkeit für bakterielle periapikale Infektion hohe Wahrscheinlichkeit für Epithelialisierung
DAIS 2	moderate Knochendestruktion geringe Wahrscheinlichkeit für bakterielle periapikale Infektion niedrige Wahrscheinlichkeit für Epithelialisierung
DAIS 3 und DAIS 4	hohe Knochendestruktion hohe Wahrscheinlichkeit für bakterielle periapikale Infektion eventuell verzögerte Wundheilung und erhöhte Wahrscheinlichkeit für weitere Infektionen

Der DAIS gibt erstmals die Möglichkeit, die inflammatorische Aktivität, Knochendestruktion und bakterielle Beteiligung von apikalen Läsionen zu erfassen und diese Informationen mit in das zahnmedizinische Behandlungskonzept

einfließen zu lassen. Insbesondere bei Wundheilungsstörungen, Infektionen oder auch Periimplantitis kann der DAIS einen kausalen Zusammenhang bieten und ist ein weiterer Schritt in die personalisierte Medizin.

LITERATUR

1. Krenn S, Gutwald R, Böniigk M et al. Dental Apical Inflammation Score (DAIS): Histopathological scoring for the evaluation of the apical inflammatory activity and local bone destruction. *Pathol Res Pract* 2020;216(10):153223.
2. Liapatas S, Nakou M, Rontogianni D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: An immunohistochemical study. *Int Endod J* 2003;36(7):464–471.
3. Marton IJ, Kiss C. Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *Int Endod J* 1993;26(2):131–136.
4. Metzger Z, Kfir A. Healing of apical lesions: How do they heal, why does the healing take so long, and why do some lesions fail to heal? Internet: <https://pocketdentistry.com/15-healing-of-apical-lesions-how-do-they-heal-why-does-the-healing-take-so-long-and-why-do-some-lesions-fail-to-heal/>. Abruf: 15.03.2022.
5. Lukić A, Danilović V, Petrović R. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions [Article in Serbian]. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(6):435–440.
6. Weber M, Ries J, Büttner-Herold M et al. Differences in inflammation and bone resorption between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. *J Endod* 2019;45(10):1200–1208.
7. Wang CY, Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod* 1993;19(3):107–111.
8. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol* 2011;17:3.



9. Menezes R, Garlet TP, Letra A et al. Differential patterns of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin expression in human periapical granulomas: Possible association with progressive or stable nature of the lesions. *J Endod* 2008;34(8):932–938.
10. Kawashima N, Suzuki N, Yang G et al. Kinetics of RANKL, RANK and OPG expressions in experimentally induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(5):707–711.
11. Vernal R, Dezerega A, Dutzan N et al. RANKL in human periapical granuloma: Possible involvement in periapical bone destruction. *Oral Dis* 2006;12(3):283–289.
12. Sabeti M, Simon J, Kermani V et al. Detection of receptor activator of NF-kappa beta ligand in apical periodontitis *J Endod* 2005;31(1):17–18.
13. Zhang X, Peng B. Immunolocalization of receptor activator of NF kappa B ligand in rat periapical lesions. *J Endod* 2005;31(8):574–577.
14. Colić S, Jurisić M, Jurisić V. Pathophysiological mechanism of the developing radicular cyst of the jaw [Article in Serbian]. *Acta Chir Iugosl* 2008;55(1):87–92.
15. Sjögren U, Hägglund B, Sundqvist G et al. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod* 1990;16(10):498–504.
16. von Arx T. Apical surgery: A review of current techniques and outcome. *Saudi Dent J* 2011;23(1):9–15.
17. Siqueira JF, Rôças IN, Riche FNSJ et al. Clinical outcome of the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis using an antimicrobial protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(5):757–762.
18. de Chevigny C, Dao TT, Basrani BR et al. Treatment outcome in endodontics: The Toronto study – Phase 4: Initial treatment. *J Endod* 2008;34(3):258–263.
19. Ørstavik D, Qvist V, Stoltze K. A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment. *Eur J Oral Sci* 2004;112(3):224–230.
20. Ørstavik D. Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Int Endod J* 1996;29(3):150–155.
21. Ramachandran Nair PN. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J Endod* 1987;13(1):29–39.
22. Cochrane CG. Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes. *Adv Immunol* 1968;9:97–162.
23. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE et al. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest* 1989;83(3):865–875.
24. Metzger Z, Abramovitz I. Periapical lesions of endodontic origin. *Endodontics* 2008;126–136.
25. Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR et al. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1988;17(2):84–90.
26. Lin LM, Huang GTJ, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. *J Endod* 2007;33(8):908–916.
27. Nair PNR, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81(1):93–102.
28. Meghji S, Qureshi W, Henderson B et al. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol* 1996;41(6):523–531.
29. Ricucci D, Pascon EA, Pitt Ford TR et al. Epithelium and bacteria in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(2):239–249.
30. Scalas D, Roana J, Boffano P et al. Bacteriological findings in radicular cyst and keratocystic odontogenic tumour fluids from asymptomatic patients. *Arch Oral Biol* 2013;58(11):1578–1583.
31. Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG et al. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) – an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 2014;20(3):Doc08.

**SIMON KRENN**

cand. med. dent.
11. Fachsemester

Danube Private University Krems, Österreich
E-Mail: krenn.simon@dpu-uni.edu

**PATRICK BANDURA**

Ass.-Prof. OA DDr.

Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Danube Private University Krems, Österreich
E-Mail: patrick.bandura@dpu-uni.ac.at