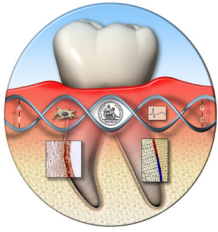


TP 6 Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte



Einfluss der Parodontitis auf vaskuläre Schädigung und Regeneration

Sven Waßmann & Nikos Werner

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Bonn

Fragestellung und Ziele

Hypothesen (Abb.1):

Die Parodontitis führt systemisch zu

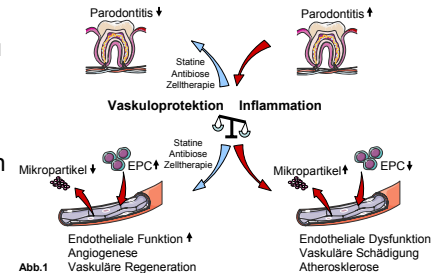
- vaskulärem oxidativen Stress
- vermehrter Endothelzellapoptose
- verminderter Endothelzellregeneration
- Aktivierung des innate Immunsystems

Ziele:

Identifizierung der Einflussfaktoren einer Parodontitis-vermittelten systemischen Inflammation auf die Schädigung und Regeneration von Gefäßwandzellen.

Vaskuloprotektive Interventionen führen zu

- verminderter Endothelzellapoptose
- verbesserter Endothelzellregeneration
- Verbesserung des Parodontitis-Befundes
- Verbesserung der endothelialen Dysfunktion



Wissenschaftlicher Hintergrund und eigene Vorarbeiten

Endotheliale Dysfunktion & Atherogenese



Abb. 2 Die endotheliale Dysfunktion ist das erste funktionelle Korrelat der Atherosklerose und u.a. gekennzeichnet durch eine Endothelzellapoptose. Im weiteren Verlauf kommt es zur Invasion inflammatorischer Zellen, Fetteinlagerungen und Verkalkungen. Eine effektive Reduktion der Endothelzellapoptose bzw. eine Verbesserung der Endothelzellregeneration führt möglicherweise zur Prävention der endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose.

Eigene Vorarbeiten - Experimentell

- inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress sind an der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose wesentlich beteiligt.
- eine vermehrte Anzahl zirkulierender EPC geht einher mit einer
 - verbesserten Reendothelialisierung/verminderten Neointimaausbildung.
 - verbesserten Endothelfunktion in atherosklerotischen Mäusen.
- Zirkulierende EMP korrelieren mit dem Schweregrad der Atherosklerose (Abb. 4).

Parodontitis & Gefäßerkrankungen

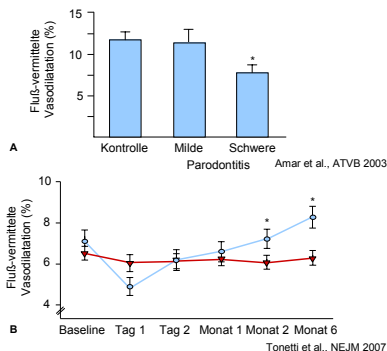


Abb. 3 Die schwere Parodontitis geht mit einer Einschränkung der fluß-vermittelten Vasodilatation im Bereich der A. brachialis einher (A). Diese endotheliale Dysfunktion lässt sich durch intensive lokale Parodontitis-Behandlung signifikant verbessern (B).

Eigene Vorarbeiten - Klinisch

- Zirkulierende EPC und EMP korrelieren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit dem Schweregrad der koronaren Endothelfunktion (Abb. 4 und 5).
- Zirkulierende EPC sind ein Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Mortalität (Abb. 5).

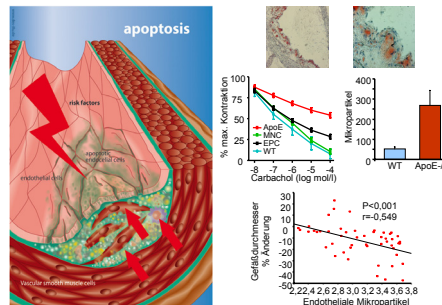


Abb. 4

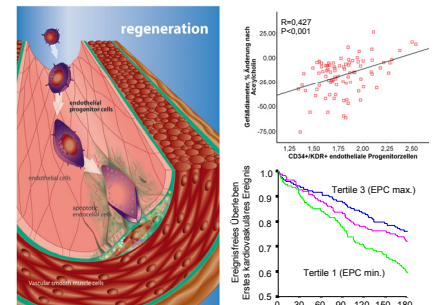


Abb. 5

Arbeitsprogramm

1. Einfluss der Parodontitis in ApoE-/- Mäusen mit/ohne cholesterinreicher Diät und oral-analer Infektion mit P.g. auf vaskuläre Funktion / Pathologie

- Vaskuläre und systemische Inflammation
- Vaskulärer oxidativer Stress
- Zahl und Funktion von EPC/EMP
- Angiogenese
- Endothelfunktion
- Reendothelialisierung
- Atherosklerose-Entwicklung
- Einfluss okklusaler Überbelastung

2. Interaktionen von dendritischen Zellen, Endothelzellen, EPC und EMP

- Inkubation dendritischer Zellen (orale Langerhans-Zellen, oLZ) mit P.g. und EMP
- Inkubation von Endothelzellen und EPC mit oLZ Überstand
- Änderungen des zellulären Phänotyps (Abb. 7)
- Analyse des Zytokinprofils
- EMP-Freisetzung
- Proliferation, Apoptose, Migration, Adhäsion, CFU

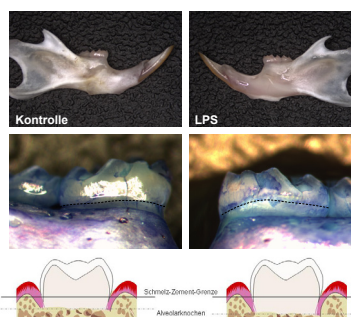


Abb. 6 Experimentelle Parodontitis in der Maus. 25µg LPS (Kontrolle: PBS) wurde im Bereich der Gingiva des Unterkiefers injiziert (Tag 0, 2, 4). Die Mandibula wurde am Tag 7 entnommen. Zur Demarkierung der Schmelz-Zement-Grenze erfolgte eine Färbung mit Methyleneblau. Der Parodontitis-assoziierte Knochenschwund errechnet sich aus der Fläche zwischen Schmelz-Zement-Grenze und Alveolarknochen.

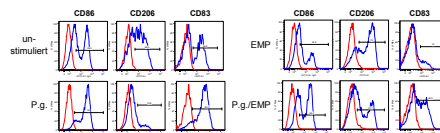


Abb. 7 Änderungen des Phänotyps von CD11a/17-AAD+ oLZ-like dendritischen Zellen nach Inkubation mit P.g., EMP und P.g./EMP.

3. Einfluss einer pharmakologischen Behandlung bzw. einer systemischen Zell-Applikation auf die Parodontitis und vaskuläre Schädigung in Mäusen

- Statin (Atorvastatin), Antibiotikum (Doxycyclin)
- EPC, Monozyten, Lymphozyten, MNC, DC
- Parodontitis-Lokalbefund
- lokale Angiogenese
- Endothelfunktion
- Atherosklerose-Entwicklung
- Korrelation Parodontitis und vaskuläre Pathologie

4. Einfluss der Parodontitis auf EPC, EMP, Inflammationsmarker und Endothelfunktion bei Patienten mit Parodontitis und gesunden Kontrollen

- 50 Patienten mit schwerer Parodontitis ohne kardiale Risikofaktoren oder Atherosklerose
- 50 gesunde Probanden
- A. brachialis Ultraschall (Endothelfunktion)
- FACS-Analyse peripheres Blut
- Plasmamarker