

Anschrift Autor:

Dr. Johann Lechner

Grünwalder Str. 10A

81547 München

drlechner@aol.com

www.dr-lechner.de

tel #: 0049-89-6970129

Lechner, J.

Wurzelgefüllter Zahn und chronischer Entzündungsherd – Diagnose immunologischer Sensibilisierung auf Mercaptane und Thioether mit Effektorzelltypisierung und OroTox®

1. Hintergrund und Fragestellung

Zahnherde entstehen meistens durch bakterielle Infektionen mit gramnegativen Anaerobier. Der modernen zahnärztlichen Endodontie ist das Problem der Bakterienansiedlung in den Tubuli wurzelgefüllter Zähne (WfZ) bewusst. [1]. Auch wenn Wurzelkanalfüllungen radiographisch makellos sind, enthalten diese Gebiete häufig Bakterien und entzündetes oder nekrotisches Gewebe. Dadurch sind nicht alle periradikulären Entzündungen röntgenologisch diagnostizierbar [2]. Bisher fehlte eine Nachweismethode, um verdächtige Zähne einwandfrei zu identifizieren. Wie können die von anaeroben Bakterien produzierten flüchtigen Schwefelwasserstoffverbindungen nachgewiesen werden?

2. Material und Methode

2.1 Was ist und was misst OroTox® ?

[*1] www.orotox.de

Pathogene anaerobe Bakterien im WfZ produzieren toxische schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole, flüchtige Schwefelwasserstoffe (volatile sulfur compounds, VSC) und Mercaptane. Mit OroTox® kann innerhalb von Minuten entschieden werden, ob dieser Zahn Toxine abgibt, die das Immunsystem überstimulieren. An Stelle der mikrobiologischen Analyse und Evaluationen von bakteriellen Markerkeimen werden mit dem Indikator relevante bakterielle Stoffwechselprodukte nachgewiesen [4].

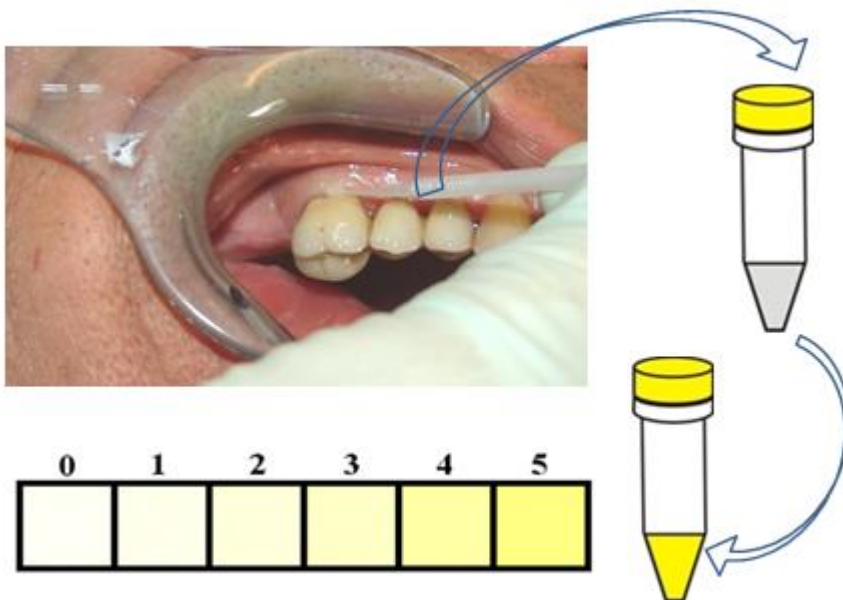


Abb 1: Sulcusabstrich mit Schwämmchen; einbringen der Probe in Reagentiengemisch mit semiquantitativem gelben Farbumschlag

Mit Hilfe nicht steriler Papierspitzen oder Schwämmchen wird ein Sulcusabstrich durchgeführt. Die Probe aus dem Sulcusfluid wird in ein Reagentiengemisch gebracht, welches auf schwefelhaltige Verbindungen einen gelben Farbumschlag erzeugt (Abbildung 1). Die Indikatorflüssigkeit von OroTox® erkennt erhöhte Absonderungen von bakteriellen Toxinen im Sulcus verdächtiger Zähne. Je intensiver der Farbumschlag, um so ist höher die Konzentration

der Sulfhydryle. Dabei werden H_2S sowie andere Sulfhydrylverbindungen wie Methyl-Mercaptan (CH_3SH), Dimethylsulfid (CH_3SCH_3) und Dimethyldisulfid (CH_3SSCH_3) nachgewiesen. Diese leichtflüchtigen Sulfhydrylverbindungen werden von anaeroben Bakterien und Pilzen in der Mundhöhle erzeugt [5]. Der Test weist deren bakterielle Abbauprodukte durch einen gelblichen Farbumschlag nach. Je höher die Konzentration bakterieller Toxine im Sulcus, umso intensiver die Gelbfärbung.

2.2 Ganzheitlich-integrative Aspekte des OroTox® Test

Auch in der Allgemeinmedizin und in der Prävention werden Infektionen im Zahn- und Kieferbereich mit vielen systemischen Krankheiten in Verbindung gebracht wie Apoplexie, Arthritis, Herzinfarkt, Hypertonie, Arteriosklerose, Infektionen von Gelenksprothesen, hämatogene bakterielle Streuung, Hirnabszesse, bis hin zu Alzheimer. Wegen dieser Zusammenhänge sind Therapeuten mit OroTox® in der Lage, Patienten hinsichtlich oraler Problemstellen zu beraten. Denn auch röntgenologische Unauffälligkeit und das Fehlen sichtbarer apikaler Entzündungen sind kein Beweis für die Unbedenklichkeit eines WfZ [6]. Unsere Untersuchung legt den Schwerpunkt auf die immunologischen Wirkungen der Nichtprotein-Toxine Mercaptan/Thioether (Merc/Thio) und untersucht diese Reaktionen näher.

2.3 Nicht Erreger-bedingte spezifische Effektorzelltypisierung auf Mercaptane und Thioether

Zur Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Zahntoxinen aus WfZ und der Initiierung einer chronischen Entzündungsreaktion, benutzen wir labortechnisch die Effektorzelltypisierung auf Merc/Thio. Bei der **nicht Erreger-bedingten spezifischen Effektorzelltypisierung auf Merc/Thio** [*2] werden Lymphozyten des Patienten mit einer geeigneten Dosis der Toxine stimuliert und nach 24 Stunden die **Zytokine Interferon Gamm (IFN-g) und Interleukin 10 (IL-10)** im Kulturüberstand bestimmt. Positive Reaktionen im Vergleich zu einem nicht stimulierten Kontrollansatz sprechen für das Vorliegen einer Sensibilisierung. In diesem Fall ist damit zu rechnen, dass es auch im Organismus bei Kontakt zu diesen Substanzen zu Entzündungsreaktionen kommt, da die Typ IV-Immunreaktion auf die

modifizierten Eiweiße als Ursache eines chronischen Entzündungsherdes anzusehen ist (Abbildung 2). Die Methodik des Merc/Thio Tests ist in Abbildung 2 dargestellt:

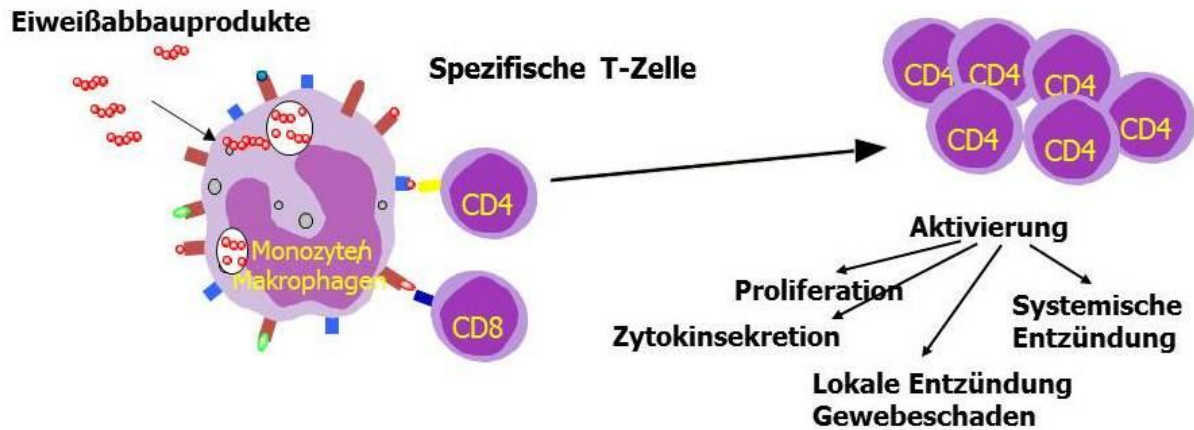


Abb 2: Typ IV-Immunreaktion auf modifizierte Eiweiße

Im Prinzip gibt es vier Konstellationen dieses Tests:

negativ = keine Sensibilisierung

IFN-g positiv / IL10 negativ = nicht balancierte TH1-dominante Sensibilisierung

IFN-g positiv / IL10 positiv = teilweise balancierte TH1-dominante Sensibilisierung

IFN-g negativ / IL10 positiv = latente (balancierte) Sensibilisierung

[*2]: Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistr. 22, 12247 Berlin www.IMD-Berlin.de

2.3.1 Interpretation der vier möglichen Ergebniskonstellationen im Mercaptane/Thioether Stimulations-Test

- a) Ignoranz: IL10 und IFN γ negativ, d.h. das Immunsystem erkennt die Substanzen nicht. Kein sicherer Ausschluss einer Belastung aber eine Entzündung durch Merc/Thio ist unwahrscheinlich (Abbildung 3).

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFN γ -stimuliert	0.2	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	7.8	pg/ml	< 10
Interpretation			

Abb 3: Kein Hinweis auf eine zelluläre Sensibilisierung auf die getesteten Eiweißabbauprodukte. Somit ist es unwahrscheinlich, dass durch diese Substanzen eine immunologisch bedingte lokale oder systemische Entzündungsreaktion zu begründen ist.

- b) Entzündung (TH1) IFNg positiv, IL10 schwach oder nicht nachweisbar.
Hinweis auf Belastung und Beweis, dass antigen-spezifische TH1-Zellen vorhanden sind, welche eine Entzündung durch Merc/Thio bewirken können (Abbildung 4).

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	3.2	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	<10.0	pg/ml	< 10
Interpretation			

Abb 4: Der Befund zeigt eine TH1-dominante zelluläre Zytokinantwort auf die Eiweißabbauprodukte Merc/Thio. Somit kann dieser Befund auf eine damit assoziierte lokale oder systemische Entzündungsreaktion hinweisen.

- c) Hinweis auf Belastung und Sensibilisierung, fehlende TH1-Zellen sprechen aber gegen einen aktuellen Entzündungsprozess durch Merc/Thio. Immundysregulationen sind nicht ausgeschlossen (Abbildung 5).

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	<0.1	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	230.0	pg/ml	< 10
Interpretation			

Abb 5: Die deutliche Induktion des TH2-Zytokins IL10 durch die getesteten Eiweißabbauprodukte spricht zwar für eine bestehende zelluläre Sensibilisierung, die fehlende IFNg—Antwort (TH1) macht aber eine damit assoziierte aktuelle lokale oder systemische Entzündungsreaktion eher unwahrscheinlich. Wir empfehlen eine Kontrolle im Abstand von 2 - 3 Wochen.

- d) Hinweis auf Belastung und Sensibilisierung, vorhandene TH1-Zellen zeigen,

dass ein aktueller Entzündungsprozess möglich ist bei nur teilweiser Gegenregulation (Abbildung 6).

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	2.8	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	127.0	pg/ml	< 10
Interpretation			

Abb 6: Die durch die Eiweißabbauprodukte induzierte Zytokinsynthese unterstützt den Verdacht auf eine bestehende zelluläre Sensibilisierung. Auch wenn die Zytokinantwort von TH1 - (IFNg) und TH2-(IL10) -Zellen herrührt, kann der signifikante IFNg Anteil eine aktuell bestehende, mit diesen Produkten assoziierte lokale oder systemische Entzündung begründen (nur teilweise balancierte Sensibilisierung).

2.4 Das Probandenkollektiv

Es wurden in unserer Praxisklinik insgesamt 354 Patienten auf Sensibilisierung durch Merc/Thio untersucht. Einschlusskriterien für jeden Patient waren: Mindestens einen bis mehrere wurzelgefüllte Zähne mit positivem OroTox® von 2 bis 5, ohne röntgenologische Auffälligkeiten an den Wurzelspitzen. Alle Probanden der Gruppe mussten an einer der folgenden Systemerkrankungen leiden: Weibliche Tumore oder Unterleibstumore; Fibromyalgie; rheumatische Arthritis; Allergien; CFS; MS/Parkinson/neurodegenerative Erkrankungen; Trigeminusneuralgie; Schilddrüse/Autoimmunerkrankungen; Vegetative Beschwerden; CVD; Infektanfälligkeit/Immunschwäche; Magen-/Darm Probleme; Prostatatumore. Ausschlusskriterien waren immunsuppressive Begleittherapien wegen der Systemerkrankungen, da diese die Effektorzelltypisierung blockieren können. Entzündliche Parodontopathien an den WfZ waren ebenfalls Ausschlusskriterien, da blutendes Parodont keine zuverlässigen OroTox®-Messungen erlaubt. Das Probanden kollektiv bestand aus 121 männlichen Patienten und 231 weiblichen Patienten.

3. Ergebnisse

1.1 Die lokalen Toxinmessungen mit OroTox®

Bei den 354 untersuchten Patienten wurden insgesamt 388 WfZ mit dem OroTox® Test auf volatile Schwefelwasserstoffverbindungen gemessen. Entsprechend der OroTox® Belastungsskala wurden die Ergebnisse in 6 Stufen eingeteilt: Die Messwerte 0 und 1 werden als nicht therapiebedürftig und nicht krankheitsrelevant beurteilt. Bei Systemerkrankungen sollte jedoch lokale Toxinmessungen von 2 bis Stufe 5 in Verbindung zu systemischen Sensibilisierungen durch Merc/Thio untersucht werden. Betrachtet man in Abbildung 8, wie die Intensitäten der OroTox®-Werte auf 388 getestete WfZ verteilt sind, ergibt sich, dass immerhin 277 von diesen mit den lokalen Belastungsstufen von 2 bis 5 zu messen sind. Dies entspricht circa 78%. **Demnach sind circa 75% der auf Toxine untersuchten WfZ für Systemerkrankte eine mögliche Verbindung zur Krankheit.** (Abbildung 7)

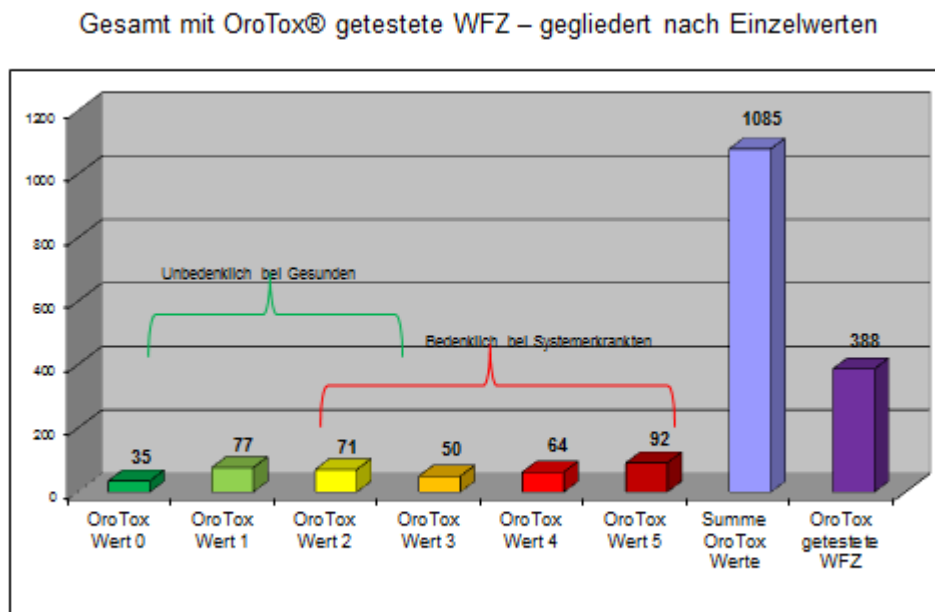


Abb 7: Verteilung der OroTox® Werte nach Einzelmessungen

Um die Gesamt-Toxinbelastung sowohl der sensibilisierten als auch der nichtsensibilisierten Probandengruppe zu gewichten und zum Vergleich beider Gruppen, wurde für jeden Patienten die Summe aus den lokalen Toxinwerten von OroTox® gebildet. Hat ein sensibilisierter Patient

also 4 wurzelgefüllte Zähne mit den OroTox®-Werten 0, 3, 2 und 3 geht er mit der Zahl 8 in die Gesamtsumme gebildet aus 182 sensibilisierten Patienten ein (Beispiel in Abbildung 8). In gleicher Weise werden die einzelnen Toxinwerte aus der Gruppe der Nicht-Sensibilisierten (n= 172) bewertet.

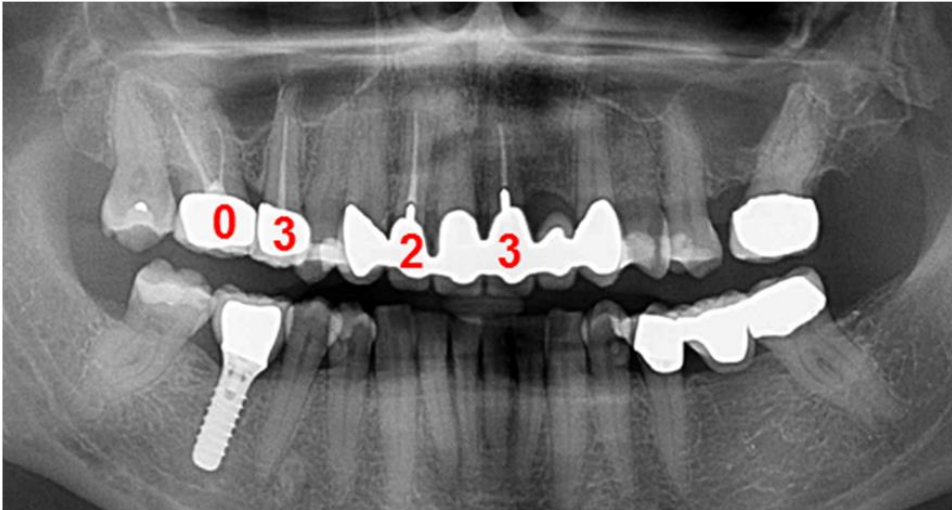


Abb 8: Summe aus OroTox® Werten bei Patient mit 4 WF Zähnen mit den Werten 0, 3, 2 und 3 und der Summe 8 an OroTox® Werten

3.2 Immunologische Tests zur Frage der Sensibilisierung

Zielsetzung unserer Untersuchung war es, den Zusammenhang zwischen den enoral-lokalen Toxinmessungen mit OroTox® und den systemisch-immunologischen Sensibilisierungen durch Merc/Thio zu verifizieren. In Folge einer immunologischen Sensibilisierung können bei bestehender Merc/Thio Belastung Entzündungszellen - vor allem Lymphozyten - aktiviert werden, die sowohl eine lokale wie auch eine systemische Immunreaktion bewirken können. Insofern bedeutet ein positives Ergebnis, dass die Merc/Thio ein für diesen Patienten individueller Entzündungstrigger sind. Dadurch kann die Effektorzelltypisierung im Labor durch Zahntoxine verursachte **Immunaktivierungen und Immunfehlfunktionen** abklären [*2]. Bei

182 der insgesamt 354 untersuchten Patienten trat eine grundsätzliche Sensibilisierung durch Merc/Thio auf. Demnach reagiert jeder zweite Patient mit wurzelgefüllten Zähnen auf eine immunologische Sensibilisierung durch Merc/Thio. Der Grad der immunologischen Sensibilisierung wird definiert durch die Höhe an Interferon Gamma und Interleukin 10.

- Von 354 Probanden zeigten 182 eine Sensibilisierungen durch Merc/Thio auf IFNg und/oder IL-10.
- 172 Probanden zeigten keine Sensibilisierungen auf IFNg und/oder IL-10.

Abbildung 90 zeigt: **Jeder 2. Patient mit WfZ zeigt eine IFNg- oder/und IL-10 Sensibilisierung auf Merc/Thio.** Die Verteilung der IFNg/IL10-Konstellationen innerhalb Gruppe der Sensibilisierten ergibt, dass 61 der 182 Patienten ausschließlich auf IFNg und 100 der 182 Patienten ausschließlich auf Interleukin 10 sensibilisiert waren. 21 Patienten reagierten gleichzeitig auf beide Parameter.

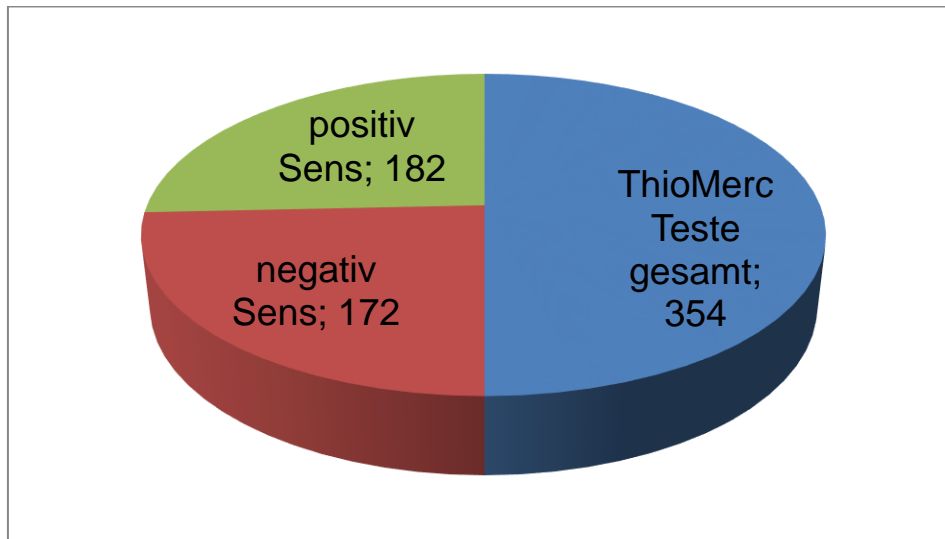


Abb 9: Gesamtkollektiv und Verteilung in Sensibilisierte und Nicht-Sensibilisierte auf Merc/Thio

4. Diskussion

4.1 Aussagen der lokalen Toxinmessung mit OroTox®

Aus den Zahlen wird deutlich, dass mit 78% ein hoher Anteil der insgesamt 388 auf lokale Toxine getesteten WfZ relevante Belastungen zeigt. Diese beunruhigende Feststellung bestätigt Untersuchungen anderer Autoren zur Frage der bakteriellen Invasion in die Dentintubuli nichtvitaler Zähne [10]. Sind die augenblicklich angewandten Methoden der Desinfektion in der Zahnheilkunde in der Lage, alle Bakterien abzutöten, die in den Dentinkanälchen von WfZ? Der Zentrale Hauptkanal ist immer von Millionen Dentintubuli dreidimensional umgeben, die groß genug sind, um Bakterienbesiedelungen zuzulassen. Zähne haben zusätzlich zum Hauptkanal viele laterale und zusätzliche Kanäle. Regelmäßig können auf Röntgenaufnahmen nur die Füllungen der Hauptkanäle aber nicht die Füllungen dieser zusätzlichen Nebenanäle dargestellt und kontrolliert werden [11]. Diese Herausforderung kann durch chemische Desinfektion nicht klinisch befriedigend geklärt werden [12]. In vitro-Teste mit *Enterococcus faecalis* erreichen eine festgestellte Reduktion in der Zahl der Bakterien, dennoch bleiben 50% des untersuchten Dentins infiziert [13, 6]. Setzt man die hohe Zahl von infizierten und toxisch belasteten Zähnen von 78% in Relation zu den Krankheitsbildern unseres Patientenkollektivs, zeigt sich die lokale Toxinmessung mit OroTox® als medizinisch notwendige Maßnahme bei allen Systemerkrankungen. Denn diese Patientengruppe kann sich immunologische Trigger im Körper nicht leisten.

4.2 Der Mercaptane/Thioether-Sensibilisierungstest

Die Ergebnisse des Merc/Thio-Sensibilisierungstests in 3.2 zeigen, dass 50 % der Patienten unseres Kollektivs mit WfZ entzündlich förderndes oder lakonisch dämpfendes Immunverhalten aufweisen. Diese Feststellung ist klinisch relevant: Bei den 182 Patienten mit erhöhten lokalen Toxinwerten an vorhandenen WfZ und Sensibilisierung auf Merc/Thio zeigt Abbildung 11 die Verteilung auf systemisch-immunologische Krankheitsbilder. Wegen dieses Zusammenhangs scheint eine Überprüfung auf potenzielle immunologische Sensibilisierungsreaktionen bei jedem Patienten mit WfZ unter systemischen Aspekten angezeigt. Abbildung 11 zeigt die Zuordnung der OroTox®-Summenwerte zu den drei IFN γ /IL-10 Konstellationen.

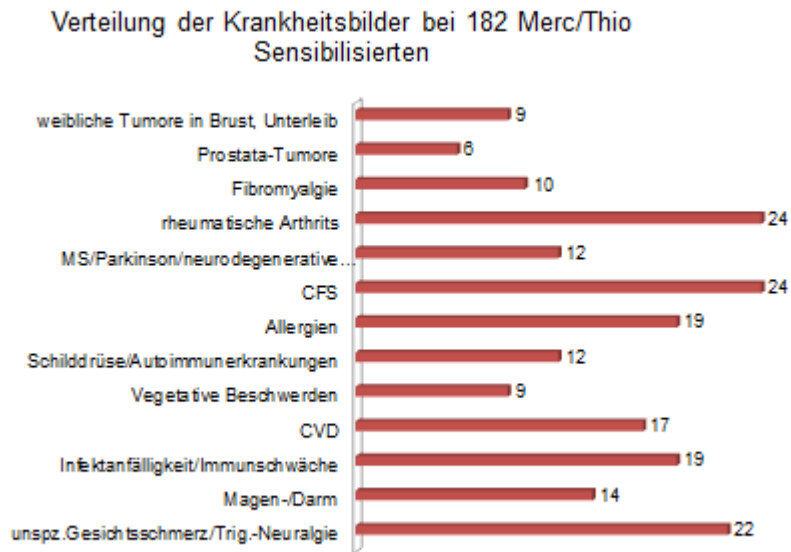
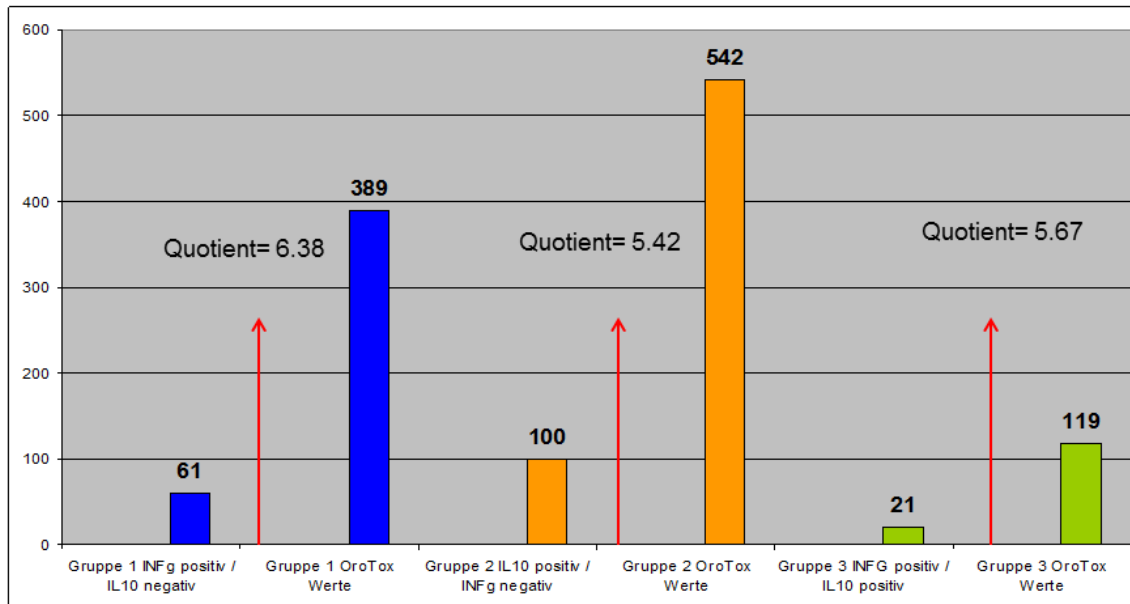


Abb 10: Verteilung auf systemisch-immunologische Krankheitsbilder bei 182 Sensibilisierten Patienten

IFNg/IL10-Konstellationen vor Therapie - Vergleich zu OroTox® Werten



Gruppe 1 = nicht balancierte TH1-dominante Sensibilisierung
 Gruppe 2 = latente (balancierte) Sensibilisierung
 Gruppe 3 = teilweise balancierte TH1-dominante Sensibilisierung

Abb 11: IFNg/IL-10 Konstellationen im Vergleich zu OroTox®-Werten

4.4 Macht die Sanierung von toxischen wurzelgefüllten Zähnen immunologisch Sinn?

Von den 182 Sensibilisierten konnten abschließend 14 Patienten als saniert betrachtet werden. Einschlusskriterium hierzu waren die Entfernung aller WF Zähne. Die Krankheitsbilder dieser 14 sanierten Patienten waren: Hashimoto Thyreoiditis 3 Patienten.; Schilddrüsenunterfunktion 1 Patienten.; rheumatische Arthritis 2 Patienten.; Chronique Fatigue Syndrom-CFS 3 Patienten.; chronische Nasennebenhöhlenentzündung 2 Patienten.; Herzrhythmusstörungen 1 Patient.; Trigeminusneuralgie 1 Patient. Um dem Immunsystem ausreichend Zeit zur Stabilisierung eines in der Fragestellung vorgegebenen immunologischen Systembezugs zu geben, betrug der

durchschnittliche Abstand zwischen der Entfernung des letzten WfZ und der Kontrollblutentnahme mit abschließender Effektorzelltypisierung 265 Tage.

4.4.1 IFNg Vergleich bei 14 systemerkrankten Patienten prä-post WF-Zahn Entfernung

Die rote Kurve in Abbildung 12 zeigt für jeden Patienten die IFNg-Sensibilisierung durch Merc/Thio. 7 Fälle zeigen in diesem Kollektiv schon vorher keine IFNg-Sensibilisierung. Nach Sanierung baut sich in der blauen Kurve eine hohe entzündungsfördernde IFNG-Sensibilisierung in 6 von allen 14 Fällen völlig ab. Nur ein Fall (#4) zeigt eine auffällige Umkehrreaktion: Die Intensität von 1,1 steigt nach Entfernung der WfZ um das 4-fache an. Gründe hierfür sind aus der Datenlage nicht erkennbar. Der Vergleich der Mittelwerte aus der Summe der Sensibilisierungsindices prä-post ergibt **eine Minderung der IFNg Sensibilisierung um den Faktor 4 (1,45:0,38)**. In der Summe lässt sich bei diesen 14 systemerkrankten Patienten ein guter Therapieerfolg feststellen, da die IFNg-Entzündungsantwort des Systems nur noch 25% des Wertes mit WfZ beträgt.

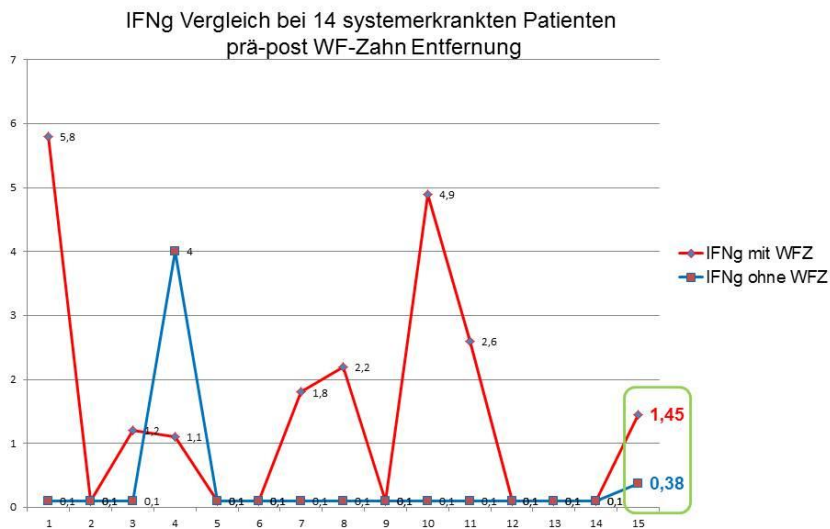


Abb 12: IFNg-Verlauf bei 14 Patienten prä-post Entfernung WfZ

4.4.2 IL-10 Vergleich bei 14 systemerkrankten Patienten prä-post WF-Zahn Entfernung

Die rote Kurve in Abbildung 13 zeigt für jeden Patienten die IL-10-Sensibilisierung durch Merc/Thio. 6 Fälle zeigen in diesem Kollektiv schon vorher keine IL-10-Sensibilisierung. Nach Sanierung baut sich in der blauen Kurve eine hohe immundämpfende IL-10-Sensibilisierung in 8 von 14 Fällen völlig ab. Der Vergleich der Mittelwerte aus der Summe der Sensibilisierungsindices prä-post ergibt eine Minderung der IL-10 IFNg Sensibilisierung um den Faktor 2,5 (63,71 zu 27,41)

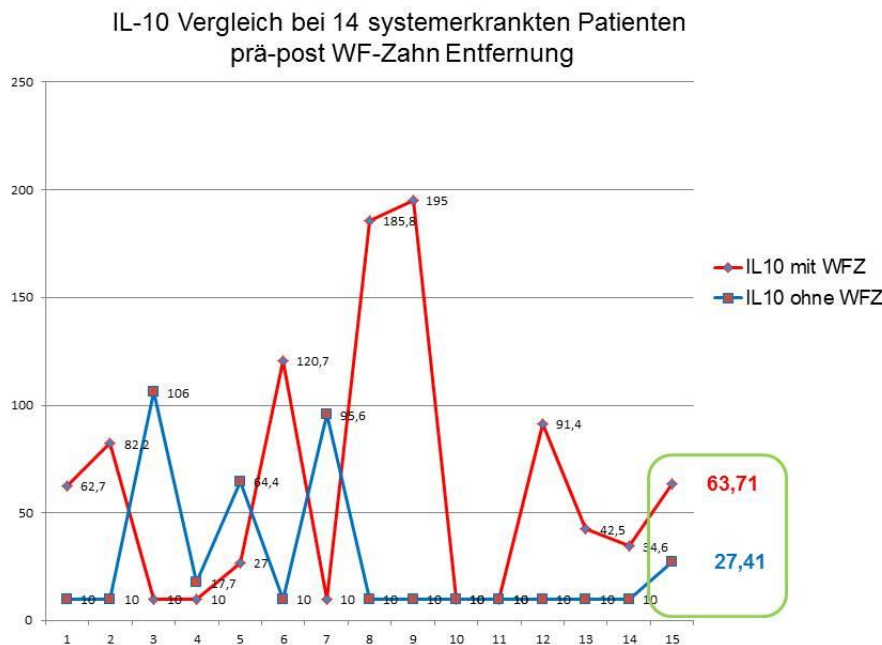


Abb 13: Nach Sanierung Minderung der IL-10 Sensibilisierung um Faktor 2,3 (63,71:27,418)

Eine eindeutige durchgehende Minderung der IL-10 Antwort des Systems bezogen auf spezifische Krankheitsbilder der sanierten Patienten lässt sich nicht feststellen, da Streuung und Umkehrreaktionen bei IL-10 stärker ausfallen nach Entfernung der WfZ, als bei der IFNg-Entwicklung. Trotz der starken Schwankungen und der uneinheitlichen Reaktionen lässt sich in der Summe ein Therapieerfolg feststellen: Wenn bei Patienten mit den oben geschilderten

Krankheitsbildern die IL-10 Antwort des Systems nur noch 50% des Wertes mit WfZ beträgt, ist das im Vergleich zu anderen immunregulierenden Medikamentengaben ein guter Erfolg.

Zusammenfassend lässt sich aber feststellen, dass sowohl die Minderung der IFN γ -Sensibilisierung um den Faktor 4 als auch der IL-10 Sensibilisierung um den Faktor 2,3 nach Entfernung der WfZ auch einen Ausblick auf mögliche kausalgenetische Zusammenhänge von toxin-produzierenden WfZ und immunologischen Systemerkrankungen gibt.

Wie ist die zahnärztliche Alternative zum wurzelgefüllten Zahn? Die zahnärztliche Alternative aus immunologischer Sicht sind die nunmehr seit 18 Jahren in unserer Praxisklinik erfolgreich eingesetzten Keramik-Implantate, anstelle eines wurzelgefüllten Zahnes (Abbildung 14).

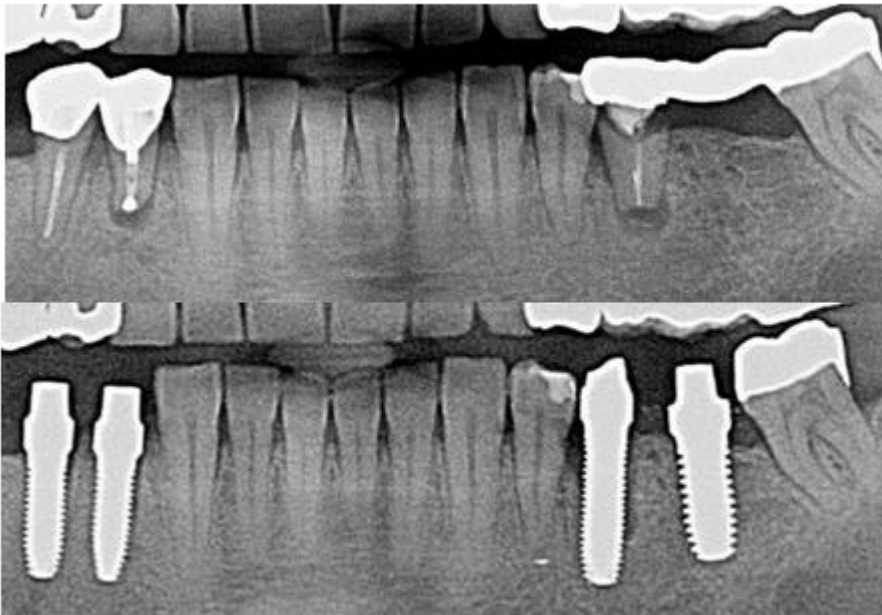


Abb 14: Oberes Bild: Die Zähne 35, 44 und 45 mit Entzündungsreaktionen bei ungenügender Wurzelfüllung. Unteres Bild: Sofort-Ersatz der WfZ mit Keramik-Implantaten.

5. Schlussfolgerung

Die Daten zeigen, dass endodontisch behandelte Zähne (WfZ) eine zusätzliche Dimension in der Entwicklung von systemischen Krankheiten und in der Erhaltung der Gesundheit gewinnen könnten. Die Wahrscheinlichkeit, dass vorliegende Merc/Thio-Belastung zu einer immunologischen Sensibilisierung führt – in Richtung Entzündungsförderung durch IFN γ oder in Richtung immunologischer Dämpfung durch IL10 – ist bei Trägern von WfZ mit positiver lokaler Toxinmessung mit OroTox® circa **25 mal höher, als bei Nichtbelasteten**.

Hinweis: Der Original-Artikel „Lechner J, von Baehr V (2015). Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth” ist in Englisch im PubMed indexierten *International Journal of General Medicine* im März 2015 erschienen und ist hier gekürzt und leicht verändert wiedergegeben. Kostenfreier Download des Originalartikels als PDF unter <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S77693>;
Link in PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792853>

Literatur beim Verfasser