

Mitochondriale Funktion und Endodontie

Thema | Schädliche und unbekannte Verbindung bei immunologischen Systemerkrankungen (Teil 1)

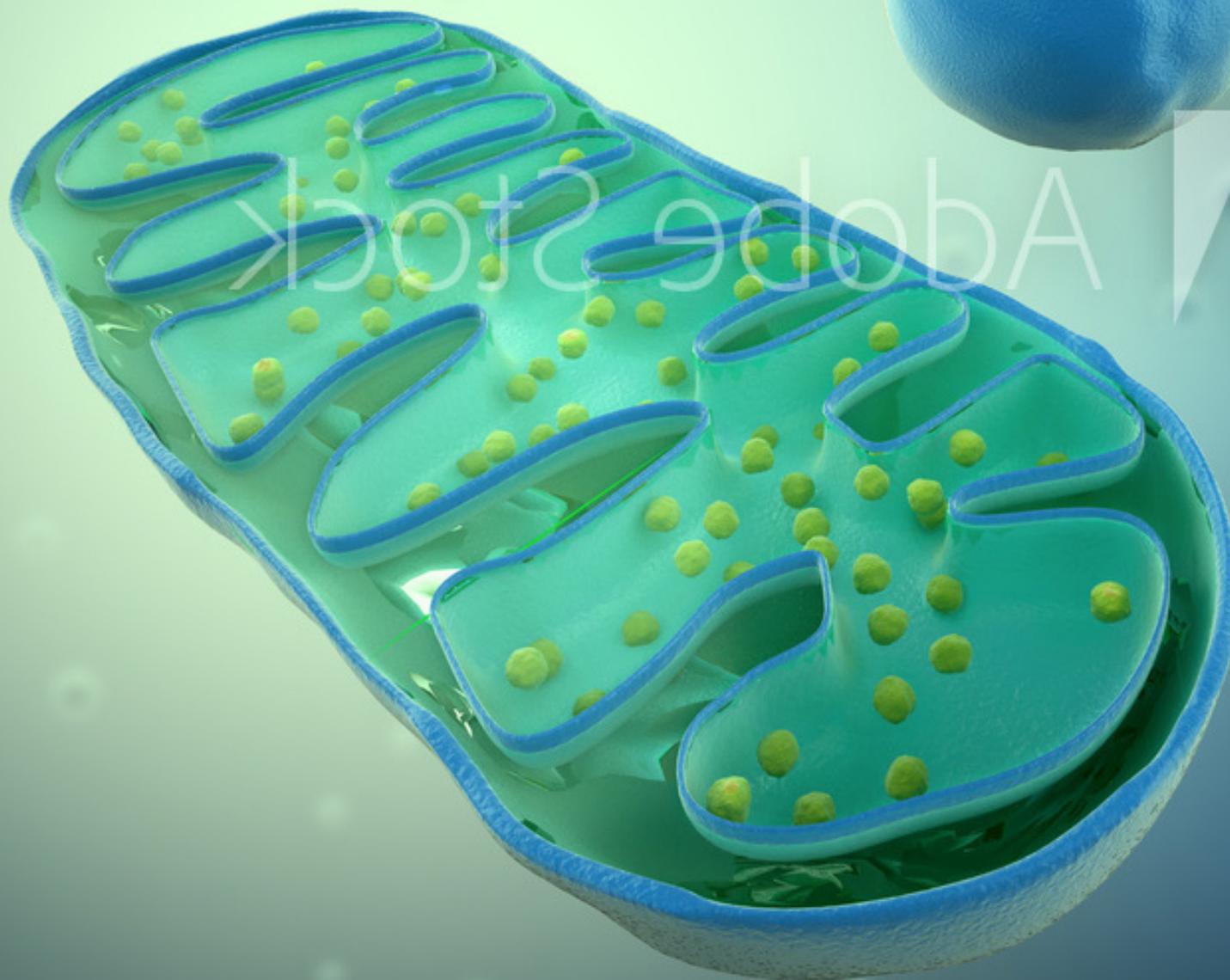




Foto: © Mopic - StockAdobe.com

Dr. Dr. Johann Lechner und Wolfgang Mayer

Zusammenfassung Studiendesign

Hintergrund: In neuerer Zeit wird eine Mitochondropathie für zahlreiche immunologische Systemerkrankungen in Verbindung gebracht. Die Diskussion um mögliche toxische Wirkungen wurzelgefüllter Zähne ist dagegen sehr alt. Nur selten wird nach einer möglichen Minderung der ATP-Aktivität an der Mitochondrienmembran durch die diskutierten Zahntoxine gefragt. Es stehen aber nur wenige Methoden zur Beurteilung der Toxinabgabe am Zahn zur Verfügung.

Zielsetzung: Hier wird mit einem experimentell-klinischen Studiendesign untersucht, inwieweit wurzelgefüllte Zähne (WFZ) nach Extraktion Zahntoxine in Lösung geben (Tox-Lösung). Im Labor wird untersucht, inwiefern diese Tox-Lösung die Bereitstellung die ATP-Aktivität des Patienten mindern.

Material und Methoden: WFZ werden auf ihre lokale Toxinabgabe mit einem Indikator für „volatile sulfur compounds“ (VSCI) (flüchtige Schwefelverbindungen) semiquantitativ bestimmt und extrahiert. Diese WFZ werden für 24 Stunden in Aqua Bidest bei Zimmertemperatur eingelegt und wieder entfernt. Die daraus entstehende Lösung (Tox-Lösung) wird 1:100 verdünnt, im Labor mit einer Peripheral-Blood-Mononuclear-Cell-Fraktion (PBMC) des Patienten versetzt. Die verbleibende ATP-Aktivität wird an der Mitochondrienmembran gemessen und mit der neutralen ATP-Aktivität dieses Probanden verglichen.

Ergebnisse: Das Gesamtkollektiv (n=30) zeigt eine Reduktion der ATP-Aktivität um circa 10 Prozent nach 24 Stunden Exposition mit der Tox-Lösung. Es bilden sich drei Gruppen mit stark verminderter (n=16), neutraler (n=10) und sogar erhöhter (n=4) ATP-Aktivität heraus. In vier verschiedenen Krankheitsgruppen (Rheuma, Neurologie, Allergie, Tumor) zeigen sich gleichwertige Hemmungen der ATP-Aktivität, ohne Präferenz einer bestimmten Erkrankung.

Diskussion: Das Studiendesign beschränkt sich auf einen Expositionszeitraum sowohl in der Tox-Lösung als auch in der PBMC-Fraktion auf 24 Stunden. Tatsächlich läuft diese Exposition im Mund des Patienten über Jahre und kann sich dadurch potenzieren. Krankheitsspezifische Wirkungen der Tox-Lösung zeigen sich nicht.

Schlussfolgerungen: Die Tox-Lösung verursacht in der kurzen Expositionszeit von 24 Stunden und in einer Verdünnung von 1:100 bei 50 Prozent der Probanden eine Minderung der ATP-Verfügbarkeit im Median um circa 15 Prozent. Ein praxistauglicher VSCI zeigt direkt am WFZ die toxischen Schwefelverbindungen zuverlässig an. Toxische Abbauprodukte biogener Amine aus WFZ können damit als möglicher Beitrag zu Mitochondriopathien betrachtet werden.

Schlüsselworte: Mitochondriale Membran; endodontisch behandelte Zähne, Schwefelwasserstoff, Thioether, ATP-Aktivität.

1. Hintergrund

Die Diskussion um endodontisch wurzelbehandelte Zähne (WFZ) wird einerseits geprägt von einer umfangreichen Literatur und Arbeitsanweisungen zur Ausführung eines langlebigen und problemlosen Erhalts des abgestorbenen Zahnes als mechanisches Kauwerkzeug.

Andererseits sind wurzelgefüllte Zähne (WFZ) nicht ohne Kritik und mit zahlreichen Fragen verbunden:

- ▶ Können WFZ – trotz röntgenologisch perfekter Aufbereitung – die absolute Bakterienfreiheit gewährleisten, da festgestellt

wurde, dass das Volumen der Dentinkanäle mindestens dreimal größer ist als das Volumen des Wurzelkanals selbst [1]?

- ▶ Können mikrobielle Belastungen in den Kanälen von WFZ als chronische Belastungsfaktoren dienen, indem sie zellschädigende Toxine und giftige Stoffwechselprodukte in andere Bereiche des Mundes verbreiten und dadurch Probleme auslösen [2]?
- ▶ Kann die Ausbreitung dieser Bakterien und ihrer Gifte ein mögliches Risiko für die systemische Gesundheit des Patienten darstellen [3, 4, 5, 6, 7]?

Der Zusammenhang zwischen WFZ und erhöhten Endotoxinspiegeln im Wurzelkanal könnte frühere Befunde erklären, dass die Entzündung bei Parodontalerkrankungen durch proinflammatorische Makrophagen-Zytokine vermittelt wird [8, 9]. Erhöhte Endotoxinspiegel aktivieren den Toll-like-Rezeptor TLR 2/4, wodurch die Entzündungsreaktionen, die zur Aktivierung der Makrophagen führen, verstärkt werden [10].

In unserer bereits früher publizierten Arbeit [11] haben wir die möglichen Zusammenhänge zwischen WFZ und systemischen Immunkrankheiten (SyD) aufgezeigt und darauf hingewiesen, dass WFZ mit hohen lokalen H₂S-Werten eine Beziehung mit einer hohen Häufigkeit von Immunosensibilisierungen gegen biogene Amine aufbauen, die die SyD verstärken könnten.

Persistierende Mikroorganismen im nekrotischen Pulpagewebe produzieren Schwefelkomponenten wie Methylmercaptan und Schwefelwasserstoff sowie Thioetherderivate [2]. Es ist allgemein anerkannt, dass persistierende bakterielle Infektionen im Dentin oder Pulpagewebe für die meisten Fälle von Behandlungsfehlern verantwortlich sind [12]. Die durch residuale Bakterien in einem WFZ bedingte niedrigste Erfolgsrate bei Molaren wurde mit 56 Prozent in der Hongkong-Studie [13] bei einer durchschnittlichen Überlebenswahrscheinlichkeit von 7,6 Jahren erzielt.

Die nächstschlechtesten Resultate [14] zeigten 77 Prozent bei einer Nachverfolgung von rund fünf Jahren. Dies belegt, dass Schwefelverbindungen, vor allem Schwefelwasserstoff (H₂S), einschließlich Methylmercaptan und sowie Thioetherderivate wie Dimethylsulfid und Diethylsulfid („flüchtige Schwefelverbindungen“ (VSC)) als Stoffwechselprodukte hauptsächlich von anaeroben Bakterien durch Entschwefelung von cysteinreichem Glutathion, L-Methionin und L-Methionyl-haltigen Peptiden erzeugt werden.

Die Hauptproduzenten von Schwefelwasserstoffprodukten sind *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* und *Veillonella alcalescens*. Methylmercaptan wird vorwiegend von *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas intermedia* und *Fusobacterium nucleatum* produziert [3].

Diese mögliche Produktion von H₂S und dessen Verbindungen Thioether und Mercaptane werden als Zellgifte in der Literatur angesprochen [15], die, neben zahlreichen Zell- und Organfunk-

→ Dr. Dr. (PhD) Johann Lechner

Jahrgang 1949, seit 1980 Praxisklinik für Ganzheitliche ZahnMedizin in München; Österreichisches Ärztediplom für Ganzheitliche ZahnMedizin. Heilpraktiker. Über 100 Seminare/Vorträge u.a. an Symposien der Univ. Bern, Univ. Graz; Gastdozent Capital Univ. Washington DC, USA und Univ.-Zahnklinik Peking. Publikation von bislang 15 wissenschaftlichen Publikationen und 11 Büchern zu Ganzheitl. ZahnMedizin und Systemdiagnose.



Kontakt: www.dr-lechner.de

tionen [16, 17] auch die Aktivität der Mitochondrienenzyme hemmen [18]. H₂S bildet eine komplexe Bindung mit Eisen in den mitochondrialen Cytochrom-Enzymen und blockiert dadurch die Sauerstoffbindung und stoppt die Zellatmung [19]. Da Schwefelwasserstoff natürlich in der Umwelt und im Darm vorkommt, gibt es im Körper Enzyme, die in der Lage sind, ihn durch Oxidation zu harmlosem Sulfat zu entgiften. Daher können niedrige Konzentrationen von VSC auf unbestimmte Zeit toleriert werden.

Bei einem bestimmten Schwellenwert werden die oxidativen Enzyme jedoch überwältigt [20, 21]. In den Mitochondrien läuft über eine Kette von Enzymen die Bereitstellung von ATP ab. Das Problem besteht darin, dass der Körper nur etwa 35 Gramm an ATP zur Verfügung hat, das täglich circa 2.000 Mal auf- und abgebaut wird.

Dies geschieht ausschließlich durch die Enzyme in den Mitochondrien.

Eine ungenügende Bereitstellung von ATP führt innerhalb jeder Zelle zu einer Minderung der gesamten Zellfunktion, was bedeutet: weniger Abwehrkraft, weniger Gehirnaktivität, weniger Muskelkraft, weniger Belastungsfähigkeit und erhöhte Stressanfälligkeit. Diese intrazellulär-mitochondriale Blockade durch VSC spielt aber bei der Diskussion um wurzelgefüllte Zähne und Systemerkrankungen ein Nischendasein [22].

Boyd Haley (USA) konnte die Systemwirkung der VSC auf Enzyme der Atmungskette in Mitochondrien in vitro mit nuklearmedizinischen Methoden nachweisen [23]. Vor dem Hintergrund dieser Belastung mitochondrialer Funktionen durch von persistierender Bakterienbesiedelung produzierte VSC, die in Zähnen mit EnBe (Endodontische Behandlung/Wurzelfüllung) sehr langfristig entstehen können, scheint die Sorge berechtigt, dass hier eine wenig bekannte Krankheitsursache verborgen ist.

Obwohl röntgenologisch eine adäquate Wurzelkanalobturation gezeigt wurde, konnten bei allen extrahierten Zähnen hartnäckige Bakterien identifiziert werden [1], sind WFZ unter dem Aspekt der Zahnerhaltung in der Weltbevölkerung

sehr weit verbreitet: So weisen die Gebisse aller erwachsenen Australier 24 Millionen wurzelbehandelte Zähne auf und alle erwachsenen Amerikaner haben zusammen 420 Millionen wurzelgefüllte Zähne. 1990 wurden allein in den USA 14 Millionen EnBe durchgeführt [25].

Gleichzeitig scheint es wissenschaftlich evident, dass 90 Prozent der chronischen Erkrankungen mit Störungen mitochondrialer Funktionen zusammenhängen.

Dazu gehören neurodegenerative sowie altersbedingte Krankheiten, Stoffwechselerkrankungen, verschiedene Krebsarten und andere [26, 27]. Das ATP (Adenosintriphosphat), das über oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien synthetisiert wird, ist die Grundlage für die intrazelluläre Energiegewinnung [28]. Die Regulierung der Mitochondrienfunktionen scheint daher essenziell für die Prävention der Entstehung und des Fortschreitens unterschiedlicher Krankheiten zu sein.

Mitochondrien sind dynamische Organellen, die für den biologischen Prozess unerlässlich sind und eine Schlüsselrolle im Energiemetabolismus, in der Immunitätsanpassung, in Zellzyklus, Zellproliferation und Apoptose und Autophagie spielen [29]. Mitochondriale Funktionsstörungen könnten einen breiten Einfluss auf menschliche Krankheiten haben [30], auch auf bösartige Transformation und Karzinomprogression [31].

Die Mitochondrien als ubiquitäres subzelluläres Organell liefern nicht nur Zellenergie, sondern sind auch die wichtigsten Bindeglieder des Stoffwechsels, der Signalübertragung, der zellulären Differenzierung, des Zellzyklus und des Zelltods in eukaryotischen Zellen [32]. Mitochondriale Signalwege sind an vielen Krankheiten beteiligt, darunter bösartige Tumore, Diabetes, Parkinson, Alzheimer und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [33, 31]. Daher ist die mitochondriale Proteomik in den letzten Jahren zu einem Hotspot in der Erforschung von Krankheiten geworden, um neue Biomarker und molekulare Angriffspunkte für die Entdeckung von Medikamenten und therapeutische Interventionen zu entdecken [34].

Zwischen der Bedeutung für die Gesamtgesundheit der Mitochondrienfunktion (MiFu) und der Häufigkeit eines WFZ mit VSC-Ausgasungen klafft offensichtlich eine Lücke: Obwohl jedes Jahr weltweit mehrere Millionen Zähne endodontisch behandelt und wurzelgefüllt werden, liegen zu einem möglichen Zusammenhang von Zahntoxinen aus WFZ und Einschränkung der MiFu praktisch keine Untersuchungen bezogen auf die ATP-Bereitstellung vor.

2. Zielsetzung

In dieser Arbeit soll messtechnisch festgestellt werden, ob endodontisch wurzelbehandelte Zähne (WFZ) sogenannte „biogene Amine“ (Merc/Thio/VSC) von Resten der Zahnpulpa absondern. Wie weit hemmen diese bakteriellen Abbauprodukte die ATP-Bereitstellung an der Mitochondrienmembran an einer Gruppe chronisch-immunologisch Erkrankter und an einer gesunden Vergleichsgruppe?

Der Artikel wird in AKOM Nr. 01/2020 und 02/2020 fortgesetzt

AKOM

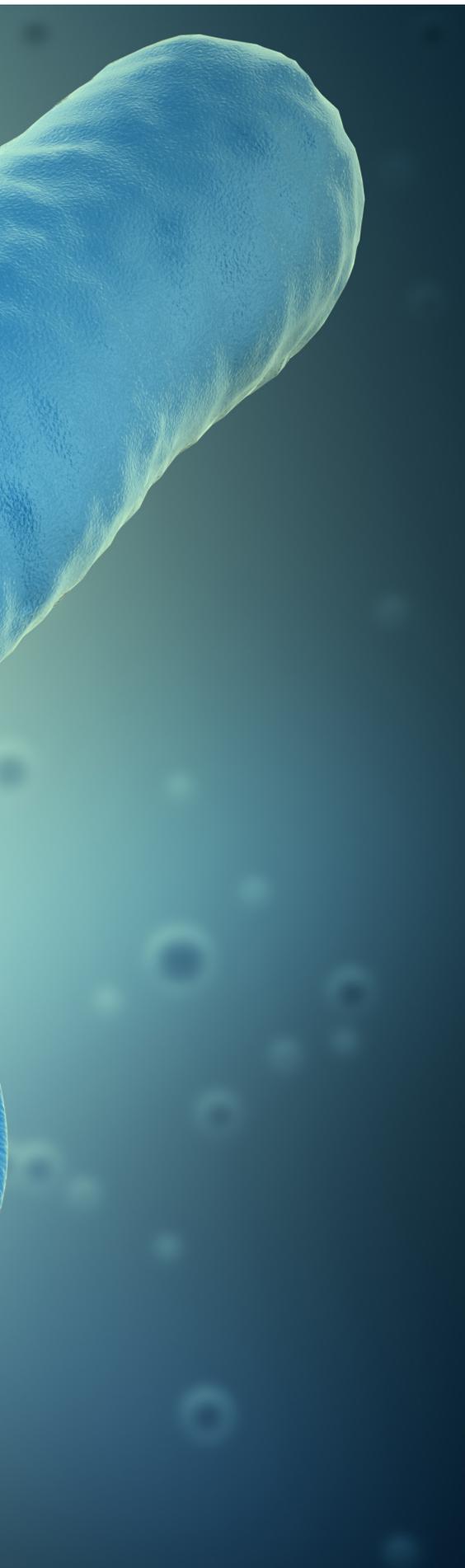


Foto: © Mopic - StockAdobe.com

Dr. Dr. Johann Lechner und Wolfgang Mayer

3. Material und Methoden

3.1 Welche wurzelgefüllten Zähne wurden entfernt und in die Untersuchung einbezogen?

Die Kriterien eines zu entfernenden WfZ wurden im gesamten Studienverlauf wie folgt festgelegt: Der untersuchte WfZ war auffällig durch

- a) röntgenologisch sichtbare apikale Parodontitis (AP)
- b) oder durch unvollständige Wurzelfüllung
- c) oder durch Beschwerden
- d) oder durch Ausscheidung von biogenen Aminen, Merc/Thio/VSC.

Diese Merc/Thio/VSC wurden obligat nachgewiesen durch einen semiquantitativen Chairside-Test auf flüchtige Schwefelwasserstoffverbindungen (VSC) mittels eines Schwefelwasserstoff-Indikators (VSCI). Dabei war eine Mindestbelastung jedes WfZ von Grad >2 gefordert (siehe Sektion 3.2).

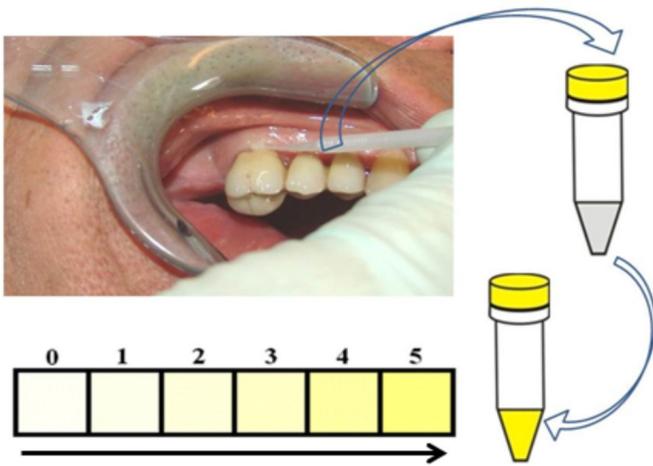
3.2 Messung der flüchtigen Schwefelwasserstoffverbindungen an wurzelgefüllten Zähnen durch semiquantitativen Chairside-Test

In unserer Forschung verwendeten wir einen Indikator zur Objektivierung der VSC auf endodontischen Zähnen [35]. Pathogene anaerobe Bakterien in einem WfZ produzieren giftige schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole, flüchtige Schwefelverbindungen und Mercaptan. Es gibt reichlich Literatur über die Tatsache, dass Methylmercaptan und Schwefelwasserstoffverbindungen ein beitragender Faktor in der immunologischen Kaskade von Ereignissen sein könnten, die zu einem lokalen Gewebeabbau führen.

Hier zeigen wir einen Indikator für flüchtige Schwefelverbindungen (VSCI), mit dem innerhalb von Minuten entschieden werden kann, ob dieser Zahn Toxine freisetzt, die möglicherweise systemische immunologische Kaskaden überstimulieren. Der Indikator verifiziert das Vorhandensein relevanter bakterieller Stoffwechselprodukte [36].

Der enorale Vorgang ist einfach: Mit einer unsterilen Papierspitze oder einem kleinen Schwamm wird ein Sulkusabstrich entnommen. Die Probe aus der Sulkusflüssigkeit wird einem Reagenzgemisch zugesetzt, das in Gegenwart von schwefelhaltigen Verbindungen eine Farbveränderung zu gelb auslöst (Abbildung 1). Der VSCI detektiert den erhöhten Ausfluss bakterieller Toxine im Sulkus verdächtiger Zähne anhand von fünf Abstufungen (0 = null, 1 = mäßig, 2 = offensichtlich, 3 = klar, 4 = stark und 5 = extrem stark) und verifiziert die bakteriellen Abbauprodukte durch eine Veränderung der Tupferfarbe (die Farbe wechselt zu gelb).

Je intensiver die Farbänderung, desto höher ist die Konzentration der Sulfhydryle. Bestätigt werden sowohl H₂S als auch andere Sulfhydrylverbindungen wie Methylmercaptan (CH₃SH), Dimethylsulfid (CH₃SCH₃) und Dimethyldisulfid (CH₃SSCH₃). Diese flüchtigen Sulfhydrylverbindungen



1 Verfahren zur semi-quantitativen Analyse auf das Vorhandensein von VSC. Abbildung 1: Legende: Sulkustupfer mit einem kleinen Schwamm des Patienten, der in die Reagenzmischung eingetaucht wird, verursacht eine Farbveränderung zu gelb in Gegenwart von schwefelhaltigen Verbindungen, die als bakterielle Abbauprodukte entstehen. Die veränderte Farbe kann auf der Grundlage von sechs Einstufungsstufen 0-5 zur semi-quantitativen Bestimmung des VSCI klassifiziert werden.

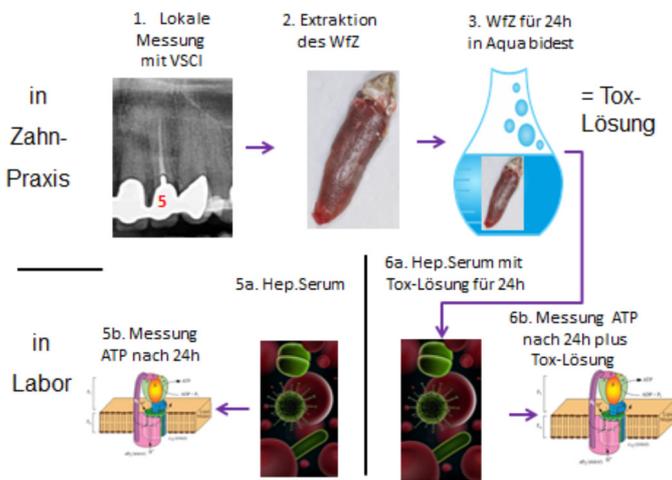
werden von anaeroben Bakterien und Pilzen in der Mundhöhle produziert [37, 38]. Weitere Einzelheiten über die Entwicklung des VSCI Chair Side Kit sind auf der Website (www.orotox.de) verfügbar [*1].

3.3 Herstellung einer Toxinlösung aus Root filling Teeth und Versetzen mit Patientenblut

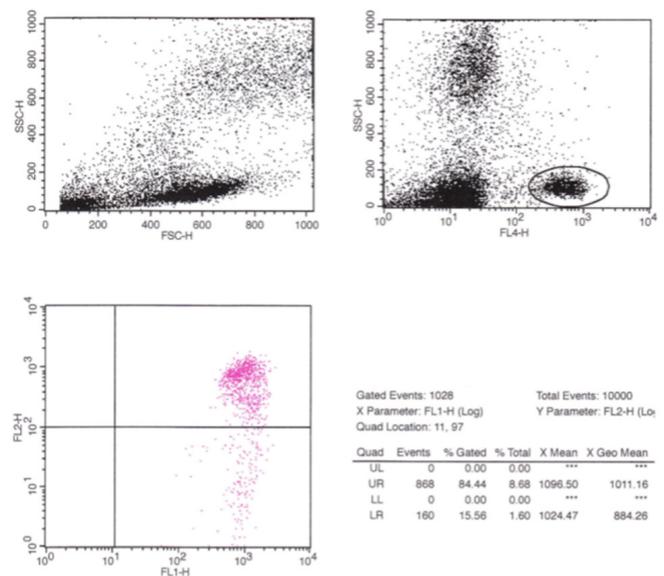
Zur Herstellung der Toxinlösungen (Tox-Lösung) wurden extrahierte WfZ (Kriterien siehe unter Sektion 3.1) in Aqua-Bidest Lösung bei Zimmertemperatur über 24 Stunden eingelegt. Danach wurden die WfZ aus der Extraktionslösung entfernt. Dem Probanden wurden 5 ml heparinisiertes Vollblut entnommen und mit 5 ml der Extraktionslösung in das Labor geschickt. Die Entnahme der Blutprobe und der Versand der 24-Stunden-Extraktionslösung erfolgte immer am gleichen Tag. Abbildung 2 beschreibt das Vorgehen:

3.4 Messung des mitochondrialen Membranpotentials im Labor

Aus heparinisiertem Blut wurde die Fraktion der Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) mittels Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation isoliert und in einer Konzentration von 1 Million PBMCs/ml in RPMI-Medium mit 5 Prozent Serumanteil aufgenommen. Nach 24 Stunden Kulturdauer erfolgte die ebenfalls 24 Stunden Inkubationsphase mit 1 ml der jeweiligen Tox-Lösung. Danach wurden die Messungen mit dem Cell Meter™ JC-10 Mitochondrien Membrane Potential Assay Kit, optimiert für Durchflusszytometrie der Firma ATT Bioquest (Catalog number: 22801) entsprechend der Herstellerangaben auf einem FACS Calibur der Firma Becton Dickinson durchgeführt.



2 Oberes Bild von links nach rechts: 1 = Messung der lokalen Toxinkonzentration im Sulkus des WfZ mit dem VSCI (hier Grad 5), 2 = Extraktion des WfZ, 3 = Einlegen des WfZ in Aqua-Bidest für 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Unteres Bild von rechts nach links: 4a = Exposition von heparinisiertem Vollblut dieses Patienten mit der Extraktionslösung seines WfZ für 24 Stunden, 4b = Messung der ATP-Bereitstellung nach 24 Stunden im kontaminierten Blut, 5a = heparinisiertem Vollblut dieses Patienten ohne Extraktionslösung, 5b = Kontrollmessung der ATP-Bereitstellung nach 24 Stunden in reinem Aqua-Bidest ohne Extraktionslösung.



3 Beispiel für ein Ergebnis der Messung von PBMC mit dem JC-10 Farbstoff: Gating der T-Zellen über FL-4/CD3APC, die Auswertung dieser Population über FL1 gegen FL2 zeigt im Quadranten UR die Zellen mit hohem Membranpotential, im Quadranten LR die Zellen mit vermindertem Membranpotential.

Der von JC-1 abgeleitete und optimierte Farbstoff JC-10 bindet selektiv in der Mitochondrienmembran und verändert mit abfallendem Membranpotential sein Fluoreszenzspektrum von orange nach grün. Als Read-Out wurde der prozentuale Anteil von T-Zellen (CD3+) ohne Reduktion des Membranpotentials erfasst (ATP-Level). Im Folgenden wird dieses uneingeschränkte Membranpotential auch als „ATP-Aktivität“ bezeichnet.

3.5 Pilotstudie mit wurzelgefüllten Zähnen an gesunden Probanden ohne endodontische Behandlung

Um die Fragestellung und ein Studiendesign einer ersten Prüfung zu unterziehen, wurden zwölf extrahierte wurzelgefüllte Zähne (Kriterien s.o.) tiefgekühlt bei -15 °C gesammelt und aufbewahrt, danach in 20 ml Aqua-Bidest für 24 Stunden bei Zimmertemperatur zur Extrahierung von Giftstoffen und zur Erstellung einer Lösung eingelegt.

Diese Extraktionslösung wurde zu heparinisiertem Vollblut von fünf gesunden Probanden ohne vorhandene WfZ in verschiedenen Verdünnungsgraden (1:100, 1:1000 und 1:10000) mit einer Inkubationszeit von 24 Stunden gegeben. Danach erfolgte der Read-Out der ATP-Bereitstellung an der Mitochondrienmembran in den T-Zellen der fünf gesunden Blutproben. Eine Negativkontrolle im Vergleich zu den Blutproben mit Zugabe von reinem Aqua-Bidest ohne Extraktionsmaterial wurde parallel durchgeführt.

3.6 Vergleichsstudie mit nicht wurzelgefüllten, vitalen Zähnen an gesunden Probanden ohne endodontische Behandlung

Zur vergleichenden Kontrolle des Verfahrens und des Studiendesigns wurden mit zwei vital entfernten Weisheitszähnen die gleichen Lösungen hergestellt und in gleicher Weise mit PBMC und ATP-Bereitstellung an der Mitochondrienmembran an zwei gesunden Probanden verfahren.

3.7 Klinische Studie an erkrankten Patientenkollektiven

Nach den positiven Resultaten der Pilotstudie wurde an einem Kollektiv von 30 systemisch-immunologisch Erkrankten die individuelle Relevanz unserer Fragestellung untersucht. Die Altersspanne dieser Patientengruppe erstreckte sich von 34 bis 74 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54,70 Jahren und einem Geschlechterverhältnis (F/M) von 12/18. Die Forschung basiert auf Daten, die von Patienten während einer normalen medizinisch notwendigen Zahnbehandlung und Zahnextraktion gewonnen wurden. Alle Patienten gaben ihre schriftliche informierte Zustimmung.

3.7.1 Auswahl des erkrankten Patientenkollektivs

Bei diesen 30 Patienten mit systemisch-immunologischen Erkrankungen wurden im Rahmen normaler zahnärztlicher Behandlung in unserer Praxisklinik verdächtige WfZ nach den unter Sektion 3.1 aufgeführten Kriterien entfernt. Wir erstellten grob vier Krankheitsgruppen, deren Symptomatik mit verminderter Energiebereitstellung an bestimmten Organzellen zusammenhängen können:

a) Rheuma (Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen) n = 10

→ Dr. Dr. (PhD) Johann Lechner

Jahrgang 1949, seit 1980 Praxisklinik für Ganzheitliche ZahnMedizin in München; Österreichisches Ärztediplom für Ganzheitliche ZahnMedizin. Heilpraktiker. Über 100 Seminare/Vorträge u.a. an Symposien der Univ. Bern, Univ. Graz; Gastdozent Capital Univ. Washington DC, USA und Univ.-Zahnklinik Peking. Publikation von bislang 15 wissenschaftlichen Publikationen und 11 Büchern zu Ganzheitl. ZahnMedizin und Systemdiagnose.



Kontakt: www.dr-lechner.de

- b) Neurologie (degenerative neurologische Erkrankungen wie MS, atypische Gesichtsschmerzen, Chronic Fatigue Syndrome) n = 11
- c) Tumore n = 2
- d) Allergien (chronische Sinusitiden, Lebensmittelunverträglichkeiten) n = 7

3.7.2 Studiendesign im erkrankten Patientenkollektiv

Im Gegensatz zu den gesunden Probanden in Sektion 3.4 wurde der PBMC-Fraktion dieser mit WfZ vorbelasteten Probanden eine Eigen-Toxinlösung aus dem jeweilig entfernten WfZ zugefügt. Die Herstellung dieser Eigen-Toxinlösung erfolgte für jeden Probanden einzeln: Der bei diesem Patienten entfernte WfZ (Kriterien siehe unter Sektion 3.1) wurde unmittelbar nach der Extraktion in 5 ml Aqua-Bidest Lösung bei Zimmertemperatur über 24 Stunden eingelegt. Danach wurde der WfZ aus dieser Eigen-Toxinlösung entfernt. Gleichzeitig wurden 5 ml heparinisiertes Vollblut entnommen und mit der Eigen-Toxinlösung in das Labor geschickt. Die Entnahme der Blutprobe und der Versand der 24-Stunden-Eigen-Toxinlösung erfolgte am gleichen Tag.

4. Ergebnisse

4.1 Vergleichsmessungen zur Validierung der Toxin-Lösung

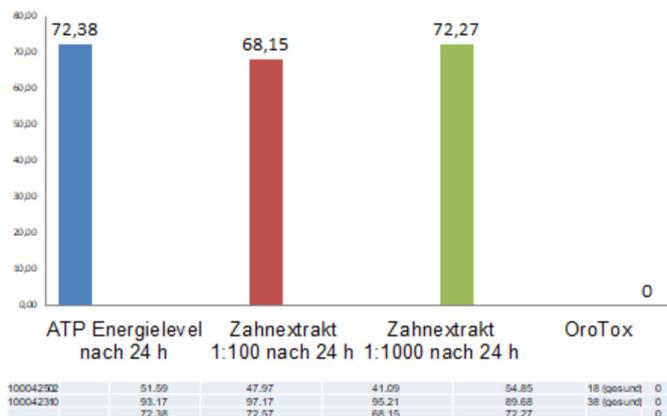
4.1.1 Analytik der Toxine in der Toxin-Lösung

Sind in der Tox-Lösung überhaupt nach 24 Stunden Giftstoffe enthalten? Zur Sicherung des Studiendesigns wurde untersucht, welche VSC oder biogenen Amine sich in dieser Tox-Lösung nachweisen lassen und in welcher Konzentration. Hierzu wurde exemplarisch in drei der Tox-Lösung mittels high performance liquid chromatography (HPLC) Analytik die Menge der biogenen Amine Cadaverin (C), Putrescin (P) sowie Dimethylsulfid (DMS) gemessen:

Probe 1 (100028336): P = 29 µg, C = 58 µg, DMS = < LOD
 Probe 2 (100039625): P = 52 µg, C = 32 µg, DMS = 0,05 µg
 Probe 3 (10004231): P = 27 µg, C = 43 µg, DMS = 0,4 µg

Die Analytik belegt einen hohen Gehalt der Tox-Lösung an diesen Substanzen, bei einer Expositionsdauer von nur 24 Stunden.

Proband	A	B	C	D	E	MV	Activ
ATP-Energielevel	93.32	96.26	88.84	97.84	93.45	93.94	
Tox-Lsg. 1:100	50.79	45.14	49.71	59.11	63.77	53.70	49%
Tox-Lsg. 1:1000	89.53	30.21	68.58	32.23	63.7	56.85	52%
Tox-Lsg. 1:10000	89.44	82.93	61.09	54.74	66.67	70.97	66%
Aqua Bidest	89.51	90.33	88.7	90.57	90.68	89.95	96%



4 Legend. ATP-Aktivität an Mitochondrienmembran bei fünf gesunden Teilnehmern nach Hinzufügen der Extraktionslösung in verschiedenen Konzentrationen (1:100, 1:1000, 1:10000) und Exposition über 24 Stunden. Bei der 1:100 Lösung verbleibt mit 49 Prozent der geringste Wert an ATP-Aktivität. Quantitativ entsprechende Minderung erfolgt ohne Ausnahme bei allen fünf Probanden. Die Kontrolle mit Aqua-Bidest zeigt nur eine minimale Minderung der ATP-Aktivität auf 96 Prozent verbleibende ATP-Aktivität.

5 Übersicht der Reaktion der ATP-Aktivität von zwei Probanden mit jeweils einer Lösung von vitalem Weisheitszahn. Die verbliebene ATP-Aktivität beträgt mit der 1:100 Lösung 93,9 Prozent und mit der 1:100 Lösung fast unverändert 100 Prozent. Eine toxisch relevante

Damit ist von einer möglichen Schädigung der ATP-Aktivität innerhalb unserer Messreihen auszugehen.

4.2 Ergebnisse am gesunden Patientenkollektiv (n = 5)

4.2.1 Minderung der ATP-Aktivität im gesunden Kollektiv der Pilotstudie (n=5)

In der Pilotstudie wurde die Minderung der ATP-Aktivität im gesunden Kollektiv von fünf Probanden gemessen, die durch die 24-Stunden-Expositionslösung von insgesamt zwölf WfZ aus anderen Patienten mit hohen lokalen VSCI-Werten verursacht wurde.

Die im gesunden Kollektiv der Pilotstudie (Sektion 3.5) extrahierten zwölf WfZ zeigten in der Anzeige des VSCI einen Mittelwert von 4,0; eine Toxinabgabe in die Expositionslösung der Vorstudie war damit zu erwarten. Um die optimale Versuchsanordnung zu eruieren, wurden drei Verdünnungsstufen gewählt. Auch die Minderung der ATP-Aktivität durch die Aqua-Bidest Grundlösung wurde gemessen. Das Resultat wird in Prozent T-Zellen angegeben. Dies ist der Anteil an T- Zellen, der ein nicht eingeschränktes Membranpotential hat (siehe auch Sektion 3.4).

4.2.2 Ergebnisse der Vergleichsstudie mit nicht wurzelgefüllten, vitalen Zähnen

Was passiert mit einer gleichartig angesetzten Tox-Lösung, wenn die Zähne keine WfZ sind, sondern vitale Zähne? Von zwei, in vitalem Zustand entfernten Weisheitszähnen mit einem VSC grading von 0 wurde die gleiche Tox-Lösung hergestellt und diese nach 24 Stunden mit der Blutprobe versetzt (siehe Sektion 3.5.2). Die vor und nach Exposition mit der Tox-Lösung gemessene ATP-Aktivität zeigt Abbildung 5. Das Ergebnis der verbliebenen ATP-Aktivität ist 93,9 Prozent. Dies liegt weit über der Rest-ATP-Aktivität in der Pilotstudie von nur 49 Prozent (siehe Sektion 4.2.1) und 62,19 Prozent Rest-ATP-Aktivität in der am stärksten gehemmten Pathologie-Gruppe (siehe Sektion 4.3.1):

4.3 Ergebnisse am erkrankten Patientenkollektiv (n = 30)

Aus der Pilotstudie ergab sich eine optimale Bewertung der 1:100 Tox-Lösung in der Minderung der ATP-Aktivität. Dieser Parameter wurde primär im erkrankten Patientenkollektiv bewertet.

Pat#	Disease	ATP energy level	ATP energy level 24 h	Tox-sol 1:100 after 24 h	Tox-sol 1:1000 after 24 h	Tooth#	VSCI
88	Tumor	96.83	99.08	81.54	96.17	16	5
64	Allergie	88.73	94.69	85.50	87.05	36	4
36	Rheuma	86.15	99.41	96.41	97.63	26	3
35	Allergy	95.25	98.86	93.59	95.12	37	3
74	Neurolog	99.30	98.68	98.03	98.79	45	4
66	Rheuma	92.60	97.42	86.91	71.18	16	5
65	Neurolog	85.74	97.30	92.59	94.37	13	3
13	Rheuma	96.42	99.82	95.30	98.47	45	3
51	Neurolog	99.44	100.00	74.42	87.88	18	4
86	Allergy	99.45	99.57	99.56	99.26	11	3
97	Neurolog	98.02	95.76	76.61	84.59	25	5
56	Neurolog	97.91	94.43	96.31	89.95	15	3
57	Rheuma	97.56	95.59	91.75	98.46	26	2
73	Neurolog	99.30	95.24	69.51	69.92	26	5
74	Rheuma	95.30	93.83	54.13	61.50	16	4
70	Rheuma	91.37	97.74	61.15	65.95	46	5
94	Allergy	99.08	89.81	59.98	13.40	47	4
93	Neurolog	98.61	92.30	5.95	31.87	25	4
25	Allergie	97.24	98.15	26.71	10.08	46	5
11	Neurolog	99.61	91.85	58.68	51.04	27	4
32	Rheuma	73.72	99.10	99.79	100.00	14	3
10	Rheuma	90.32	86.96	67.81	60.26	28	5
54	Allergy	95.10	26.72	36.28	88.40	25	4
52	Neurolog	93.23	97.28	95.72	96.43	16	3
53	Neurolog	90.32	48.74	79.59	87.03	24	4
51	Neurolog	98.94	82.94	99.29	97.84	12	3
50	Rheuma	95.51	93.48	62.30	87.02	17	5
99	Allergy	77.50	88.84	44.50	42.53	24	4
03	Rheuma	52.90	20.24	51.11	31.25	16	3
31	Tumor	94.81	87.38	79.39	83.03	22	5
MV		92.54	88.71	74.01	75.88		3.9
STDEV			20,12	24,06	26,69		

5 Übersicht der Reaktion der ATP-Aktivität von zwei Probanden mit jeweils einer Lösung von vitalem Weisheitszahn. Die verbliebene ATP-Aktivität beträgt mit der 1:100 Lösung 93,9 Prozent und mit der 1:100 Lösung fast unverändert 100 Prozent. Eine toxisch relevante

4.3.1 Messung der ATP-Verfügbarkeit an der Mitochondrienmembran

Die ATP-Aktivität unmittelbar nach Eintreffen der Blutprobe im Labor und die ATP-Aktivität nach 24 Stunden zeigt bei vielen Proben einen tendenziellen Anstieg. Eine Erklärung ist, dass die Zellen bei diesen Probanden weniger Kompensationspotential gegenüber Transportstress- und Laborstress- aufweisen, dadurch eine leichte Verminderung der Mitochondrienmembranfunktion auftritt, wenn der Test zeitnah zum Eintreffen und zur Aufbereitung der Zellen gemacht wird. 24 Stunden später ist dieser Effekt durch die Regenerationsphase in Kulturmedium kompensiert.

Deshalb werden nur die 24-Stunden-Werte der ATP-Aktivität in die statistischen Vergleiche einbezogen und nicht die Werte sofort nach dem Versand in das Labor. Dadurch konnte eine von der Zellaufbereitung unbeeinflusste Ausgangslage sichergestellt werden.

4.3.2. Summe der Toxinbelastung aller 30 WfZ in der Anzeige des VSCI

Die in diesem Kollektiv extrahierten Zähne zeigten in der Anzeige des VSCI einen

Mittelwert von 3,9 (rechte äußere Spalte). Eine starke Toxinabgabe in die Tox-Lösung war damit gegeben mit folgenden Werten: ATP energy level = 92.54 (nicht bewertet), ATP energy level 24 h = 88.71 ($\pm 20,12$), Tox-Lösung 1:100 after 24 h = 74.01 ($\pm 24,06$), Tox-Lösung 1:1000 after 24 h = 75.88 ($\pm 26,69$).

Tab. 1: Übersicht der ATP-Aktivität von 30 Probanden aus vier Krankheitsgruppen (Rheuma n = 10, Allergie n = 7, Neurologie n = 11, Tumore n = 2) mit unbelastetem ATP-Ausgangswert (ATP energy level), mit unbelastetem ATP-Ausgangswert nach 24 Stunden (ATP energy level nach 24 Stunden = nicht in der Auswertung berücksichtigt), belastetem ATP-Wert nach 24 Stunden in Toxinlösung 1:100, belastetem ATP-Wert nach 24 Stunden in Toxinlösung 1:1000 (= nicht in der Auswertung berücksichtigt), extrahierter und untersuchter Zahn des Probanden und Wert des VSCI vor Extraktion des Zahnes.

Der Artikel wird in AKOM Nr. 02/2021 fortgesetzt.

AKOM

Dr. Dr. Johann Lechner und Wolfgang Mayer

4.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse am erkrankten Patientenkollektiv (n = 30)

In der Auswertung des Datenpools lassen sich – neben der Gesamtübersicht – drei verschiedene Reaktionsmuster der ATP-Aktivität auf die Tox-Lösung ableiten.

4.4.1 Mittelwerte maximal ATP-Aktivität gedämpftes Kollektiv (n = 16)

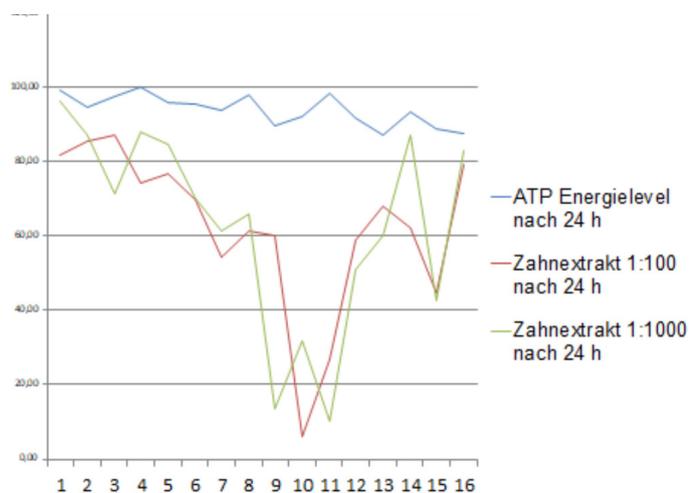
Sektion 4.4.1 zeigt in ROT und GRÜN die Reduktion der ursprünglichen ATP-Aktivität (in BLAU) nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100/1:1.000; dabei zeigt diese Gruppe (n = 16) die stärkste Reduktion. ATP energy level = 94.64 (nicht bewertet); ATP energy level 24 h = 93.91 ($\pm 4,12$); Tox-Lösung 1:100 after 24 h = 62.19 ($\pm 21,17$); Tox-Lösung 1:1.000 after 24 h = 62.72 ($\pm 26,66$) (Abb. 6)

4.4.2 Mittelwerte geringgradig ATP-Aktivität gedämpftes Kollektiv (n = 10)

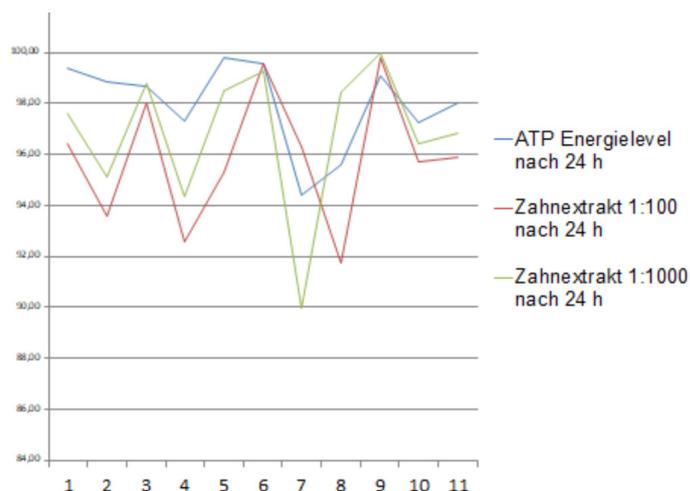
Sektion 4.4.2 zeigt annähernde Deckungsgleichheit der drei ATP-Aktivitätskurven in einer Gruppe mit geringgradig gedämpfter ATP-Aktivität (n = 10), womit keine Reduktion der ATP-Aktivität nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100 sichtbar wird. ATP energy level = 92.47 (nicht bewertet); ATP energy level 24 h = 98.00 ($\pm 1,81$); Tox-Lösung 1:100 after 24 h = 95.91 ($\pm 2,73$); Tox-Lösung 1:1.000 after 24 h = 96.85 ($\pm 3,02$) (Abb. 7)

4.4.3 Mittelwerte paradox gesteigerte ATP-Aktivität-Kollektiv (n = 4)

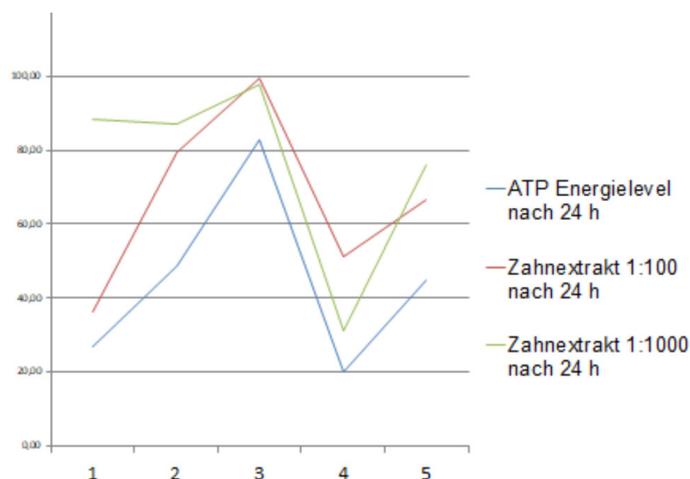
Sektion 4.4.3 zeigt in ROT und GRÜN eine paradoxe Reaktion der ursprünglichen ATP-Aktivität (in BLAU) nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100/ 1:1.000: Anstelle einer Min-



6 Die Kurven ROT und GRÜN zeigen die Reduktion der ursprünglichen ATP-Aktivität (in BLAU) nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100/1:1.000 bei 16 Probanden.



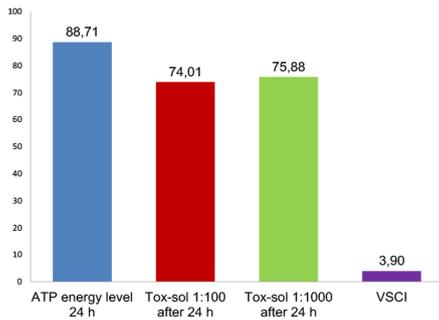
7 Alle drei ATP-Aktivitätskurven zeigen annähernd Deckungsgleichheit, sodass in dieser Gruppe eine nicht eingeschränkte ATP-Aktivität durch die Tox-Lösung vorliegt.



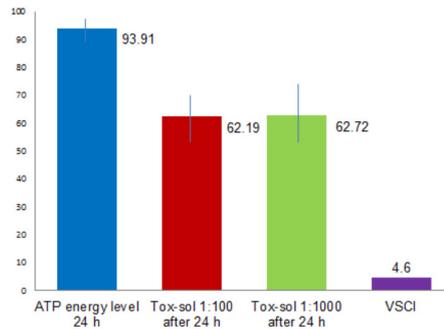
8 : Paradox erhöhte ATP-Aktivität trotz Exposition gegenüber der Tox-Lösung bei vier Probanden, wobei hier jedoch die Ausgangswerte von nur ca. 45 Prozent der ATP-Aktivität der beiden anderen Kollektive kontinuierlich vorhanden sind.

derung auf Exposition steigt die ATP-Aktivität nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100/1:1.000 an; dabei zeigt diese Gruppe (n = 4) mit der Steigerung der ATP-Aktivität eine Umkehr der erwarteten toxisch bedingten Blockade.

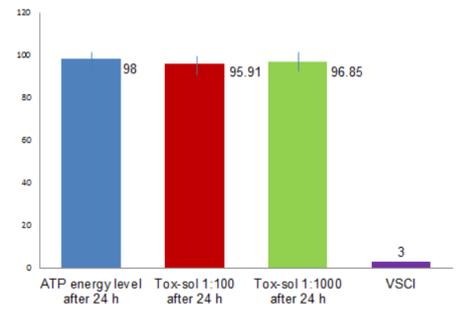
Auffällig ist allerdings, dass in dieser Gruppe mit paradox gesteigerter ATP-Aktivität ein stark erniedrigter Ausgangsbefund der ursprünglichen ATP-Aktivität (= 44.66) im Vergleich zur neutralen Gruppe (= 98.00) und zur maximal reduzierten Gruppe (= 93.91) vorliegt (45,57 Prozent bzw. 47,56 Prozent): ATP energy level = 84.32 (nicht bewertet); ATP energy level 24 h = 44.66 ($\pm 28,28$); Tox-Lösung 1:100 after 24 h = 66.57 ($\pm 28,26$); Tox-Lösung 1:1.000 after 24 h = 76.13 ($\pm 30,30$) (Abb. 8)



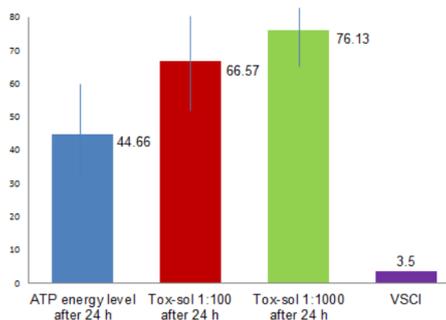
9 Übersichtsgrafik der Mittelwerte ATP-Aktivität Gesamtkollektiv.



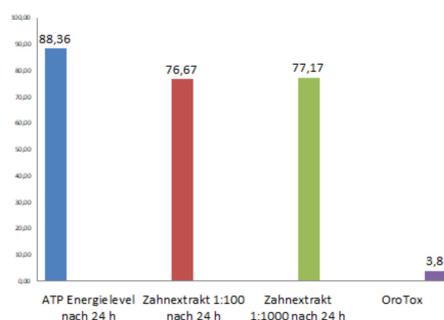
10 Übersichtsgrafik der Mittelwerte ATP-Aktivität maximal ATP-Aktivität gedämpftes Kollektiv.



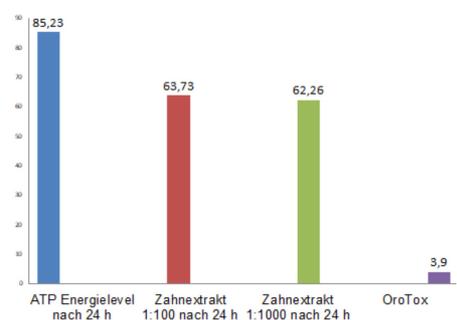
11 Die Kurven ROT und GRÜN zeigen die Reduktion der ursprünglichen ATP-Aktivität (in BLAU) nach 24 Stunden Exposition in der Verdünnung von 1:100/1:1.000 bei 16 Probanden.



12 Übersichtsgrafik der Mittelwerte ATP-Aktivität paradox gesteigerte ATP-Aktivität Kollektiv.



13 In der Rheuma-Gruppe ist die ATP-Aktivität auf 86,77 Prozent des Ausgangswertes erniedrigt.



14 In der Allergie-Gruppe ist die ATP-Aktivität auf 74,77 Prozent des Ausgangswertes erniedrigt.

4.4.4 Vergleich der Mittelwerte des pathologischen Gesamtkollektivs (n = 30) und der drei unterschiedlichen Reaktionsmuster ATP-Aktivitäten auf die Toxin-Lösung (Abb. 10-12)

4.4.5 Vergleich der Mittelwerte gegliedert nach Krankheitsgruppen

Durch die grobe Zuordnung der Probanden mit Eigentoxinlösungen zu vier Krankheitsgruppen könnte sich eine besondere Affinität der biogenen Toxinbelastungen ergeben. In Sektion 4.3.5.1 zeigt die Rheuma-Gruppe (n = 10) eine Reduktion der Ausgangs-ATP-Aktivität von 86,77 Prozent. In Sektion 4.3.5.2 zeigt die Allergie-Gruppe (n = 7) eine Reduktion der Ausgangs-ATP-Aktivität von 74,77 Prozent. In Sektion 4.3.5.3 zeigt die Neurologie-Gruppe (n = 11) eine Reduktion der Ausgangs-ATP-Aktivität von 85,13 Prozent und in Sektion 4.3.5.4 zeigt die Tumor-Gruppe (n = 2) eine Reduktion

der Ausgangs-ATP-Aktivität von 84,87 Prozent. Neben der um ca. 10 Prozent weiter erniedrigten ATP-Aktivität in der Allergie-Gruppe lassen sich in den drei anderen Gruppen keine Besonderheiten erkennen.

4.4.5.1 Rheuma-Gruppe (Abb. 13)

4.4.5.2 Allergie-Gruppe (Abb. 14)

4.4.5.3 Neurologie-Gruppe (Abb. 15)

4.4.5.4 Tumor-Gruppe (Abb. 16)

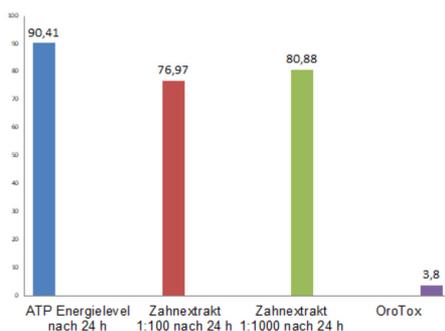
5. Diskussion

Das Studiendesign scheint zur Validierung der Fragestellung geeignet, da zwei Kontrollmessungen erfolgreich durchgeführt wurden. Einerseits belegt die Analytik der Toxine in drei Tox-Lösungen aus

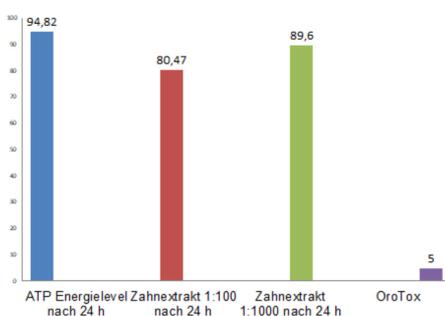
WfZ (Sektion 4.1.1) einen hohen Gehalt an den biogenen Aminen Cadaverin, Putrescin sowie Dimethylsulfid. Andererseits zeigt die Aqua-Bidest-Lösung von zwei gesunden, nicht wurzelgefüllten Zähnen eine nur geringgradige Hemmung in der PBMC-Fraktion mit einer verbleibenden ATP-Aktivität von 93,9 Prozent (Sektion 4.1.2).

5.1 Warum verschiedene Krankheitsgruppen bei der Messung der ATP-Aktivität?

Um festzustellen, ob bestimmte Krankheiten besonders anfällig für verminderte ATP-Aktivität durch WfZ sind, haben wir vier Krankheitsgruppen gebildet. Wesentliche Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Dies ist auch ein Beleg dafür, dass WfZ-Toxine bei allen Krankheiten als möglicher kausalgenetischer Beitrag Beachtung finden sollte. Die Hemmung der ATP-Aktivität in den Krankheitsgruppen zeigt mit einem Mi-



- 15 In der Neurologie-Gruppe ist die ATP-Aktivität auf 85,13 Prozent des Ausgangswertes erniedrigt



- 16 In der Tumor-Gruppe ist die ATP-Aktivität auf 84,87 Prozent des Ausgangswertes erniedrigt.

nimalwert der Restaktivität von 74,77 Prozent in der Allergie-Gruppe und 85,77 Prozent in der Rheuma-Gruppe keine spezifischen Schwerpunkte in einer der vier Gruppen. Die Annahme, es könnten die Toxine aus WfZ bestimmte Krankheiten besonders fördern, ist damit zu verwerfen.

5.2 Warum die hohen Verdünnungsgrade der Toxin-Lösung?

Die von uns belegte Diffusion von biogenen Aminen (Merc/Thio/VSC) aus WfZ in dessen metabolisierende Umgebung versteht sich als chronisch unterschwelliger und stark verlangsamter Prozess.

Es handelt sich in keinem Fall um eine akute Vergiftung. Um diese klinische Situation eines WfZ zu simulieren, verwenden wir hohe Verdünnungsgrade der Tox-Lösung (1:100 und 1:1.000). Da ein WfZ in der Regel über Jahre hinweg im Organismus verbleibt, ist eine korrekte

Darstellung dieser Zeitachse unter Laborbedingungen nicht möglich. Die von uns gewählte Inkubationszeit von 24 Stunden orientiert sich an der Pilotstudie (siehe Sektion 3.4).

5.3 Warum ist in der gesunden Kontrollgruppe die Minderung der Mitochondrienfunktion höher als in der Krankheitsgruppe?

Die gesunde Kontrollgruppe unterscheidet sich im MV der Ausgangs-ATP-Aktivität nicht von den Gruppen maximal und neutral. In der Kontrollgruppe wurde dem Blut von nicht vorbelasteten Probanden – da ohne WfZ – die Fremd-Toxinlösung zugefügt.

Für die sehr deutliche Reduktion der ATP-Aktivität steht folgende Erklärung zur Verfügung: Die enzymatische Bereitstellung einer ausreichenden ATP-Aktivität ist in der gesunden Kontrollgruppe (kein WfZ) unbelastet und regiert auf Exposition mit der Tox-Lösung entsprechend sensibel. In der Krankheitsgruppe ist diese Bereitstellung einer ausreichenden ATP-Aktivität durch die chronische Toxinbelastung seit längerer Zeit gegeben, die Enzymaktivitäten bereits erschöpft und durch die neuerliche Exposition werden nur noch restlich verfügbare intakte Enzymketten blockiert.

Daraus erklärt sich die Diskrepanz der Minderung der ATP-Aktivität in beiden Gruppen. Nicht durch WfZ vorbelastete Probanden (siehe Sektion 4.2.1) entwickeln offensichtlich eine höhere Sensitivität der Mitochondrien für die Fremd-Tox-Lösung. Die Resultate der Pilotstudie zeigen nur die prinzipiell mögliche Reduktion der ATP-Aktivität und die mögliche toxische Auswirkung der biogenen Amine aus WfZ.

5.4 Warum tritt in der Gruppe mit der niedrigsten ATP-Aktivität als Ausgangsbefund ein Umkehrereffekt auf?

Eine Erklärung für dieses Phänomen einer positiven Immunmodulation kann die „Theorie der Hormesis“ liefern. Diese Hypothese besagt, dass geringe Dosen schädlicher oder giftiger Substanzen eine positive Wirkung auf Organismen haben können [39]. Bei medizinisch wirksamen Substanzen, wie zum Beispiel Digitalis, ist ein solcher dosisabhängiger Umkehrereffekt gut nachweisbar.

Hormetische Effekte kommen in unterschiedlichen Kontexten vor [40]. Auch das Arndt-Schulz-Gesetz kann hier zur Erklärung zitiert werden, nach dem schwache Reize die Lebenstätigkeit anfeuern, mittelstarke Reize sie fördern, starke Reize sie hemmen und stärkste Reize sie aufheben. Danach kann ein Medikament in niedriger Dosierung die Heilreaktion des Menschen fördern, in höherer Dosierung aber stören.

Der Vergleich der Gruppe mit maximaler Hemmung (Sektion 4.3.1) mit der Gruppe der Umkehrreaktion (Sektion 4.3.3) zeigt, dass bei ausreichend normaler ATP-Aktivität als Ausgangsbefund die Tox-Lösung eine deutliche Hemmung der ATP-Aktivität bewirkt.

Umgekehrt ist es bei niedriger ATP-Aktivität als Ausgangsbefund. Allerdings tritt der Umkehrereffekt bei der 24 Stunden Exposition des Studiendesigns auf und lässt keinen Rückschluss auf längere Einwirkungsdauer zu. Diese ausschließlich bei niedriger ATP-Aktivität-Ausgangswerten auftretende Umkehrreaktion belegt die grundsätzliche Wirksamkeit der Tox-Lösung 1:100.

6. Schlussfolgerung

Da die Mitochondrien eine wichtige Rolle bei zahlreichen Erkrankungen spielen, ist die mitochondriale Medizin ein wichtiger Baustein im Gesundheitswesen. Erstaunlich ist, dass eine millionenfach praktizierte medizinische Maßnahme wie der endodontische Erhalt eines abgestorbenen Zahnes hier unseres Wissens erstmalig auf Wirkungen auf die lebensnotwendige ATP-Aktivität an der Mitochondrienmembran klinisch untersucht wurde.

Das Studiendesign beschränkt sich auf einen Expositionszeitraum sowohl in der Tox-Lösung als auch in der PBMC-Fraktion auf 24 Stunden. Tatsächlich läuft diese Exposition im Mund des Patienten über Jahre und kann sich dadurch potenzieren. Unsere Daten zeigen:

- Die Tox-Lösung verursacht bereits in der kurzen Expositionszeit von 24 Stunden und in einer Verdünnung von 1:100 bei allen Probanden eine Minderung der ATP-Verfügbarkeit um 10 Prozent.

→ Dr. Dr. (PhD) Johann Lechner

Jahrgang 1949, seit 1980 Praxisklinik für Ganzheitliche ZahnMedizin in München; Österreichisches Ärztediplom für Ganzheitliche ZahnMedizin. Heilpraktiker. Über 100 Seminare/Vorträge u.a. an Symposien der Univ. Bern, Univ. Graz; Gastdozent Capital Univ. Washington DC, USA und Univ.-Zahnklinik Peking. Publikation von bislang 15 wissenschaftlichen Publikationen und 11 Büchern zu Ganzheitl. ZahnMedizin und Systemdiagnose.



Kontakt: www.dr-lechner.de

- b) Aus den WfZ diffundieren bereits nach 24 Stunden in die Tox-Lösung nachweisbare Mengen der biogenen Amine Cadaverin (C), Putrescin (P) sowie Dimethylsulfid (DMS) gemessen
- c) Die Reduzierung der ATP-Aktivität an der Mitochondrienmembran entspricht den lokalen Nachweisen am WfZ durch den VSCI. Die klinische Aussagekraft des VSCI ist dadurch weitgehend validiert. Dieser scheint verlässliche Parameter zur Feststellung einer möglichen Mitochondriopathie, ausgelöst durch WfZ, zu liefern.
- d) Da das in unserer Arbeit vorgelegte Studiendesign ein einfach nachzuvollziehender Prozess in der Zusammenarbeit von Praxis und Labor ist, kann dieser – wenn klinisch angezeigt – als Routinemaßnahme im Nachhinein die mögliche Kausalkette einer WfZ bedingten Mitochondriopathie belegen. Die Herausforderung, die sich aus diesen Entdeckungen ergibt, ist die Notwendigkeit, das Bewusstsein für die mögliche Reduzierung der ATP-Aktivität durch das WfZ in der gesamten medizinischen und zahnmedizinischen Gemeinschaft zu schärfen.

Obwohl die hier vorgestellten Daten eine direkte Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen lokal exprimierten Schwefelverbindungen und mitochondrialer ATP-Aktivität belegen, sind weitere Studien notwendig, um den berichteten Zusammenhang zu bestätigen.

Anmerkung: Diese Arbeit wurde im Original in PubMed indiziertem Journal unter: Lechner J, Mayer W. Mitochondrial Function and Root-Filled Teeth – Detrimental and Unknown Interfaces in Systemic Immune Diseases. *Int J Gen Med.* 2020; 13: 387-402. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S258170> publiziert.

AKOM

📄 Mehr zum Thema

Die Literaturhinweise erhalten Sie über die AKOM-Redaktion.

 Mehr zum Thema

1. Burkovski A, Karl M.: Lack of evidence for the necessity of root canal obturation. *Quintessence International*. (Jan. 2019), Vol. 50 Issue 1, p22-28. 7p.
 2. Jacobi-Gresser E, Schuett S, Huesker K, von Baehr V.: Methylmercaptan and Hydrogen Sulfide Products stimulate proinflammatory Cytokines in patients with Necrotic Pulp Tissue and Endodontically treated Teeth. *JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS* (2015); Vol. 29, no. 1, 0-0.
 3. Persson S, Edlund MB, Claesson R, Carlsson J.: The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol* (1990); 5: 195-201.
 4. Nakano Y, Yoshimura M, Koga T.: Methyl mercaptan production by periodontal bacteria. *Int Dent J*. (June 2002); 52 Suppl 3: 217-20.
 5. Langendijk PS, Hanssen JT, Van der Hoeven JS: Sulfate-reducing bacteria in association with human periodontitis. *J Clin Periodontol* (2000); 27: 943-50.
 6. Fukamachi H, Nakano Y, Okano S, Shibata Y, Abiko Y, Yamashita Y: High production of methyl mercaptan by L-methionine-alpha-deamino-gamma-mercaptomethane lyase from *Treponema denticola*. *Biochem Biophys Res Commun*. (May 2005); 27; 331(1): 127-31.13.
 7. Coil J, Tam E, Waterfield JD: Proinflammatory cytokine profiles in pulp fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide and methyl mercaptan. *J Endod* (2004); 30: 88-91.
 8. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE: Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol* (2012); 3: 118-138.
 9. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, Furusawa K, Kurihara S: Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodont Res* (2009); 44(1):21-27.
 10. Lucas K, Maes M.
- Role of the toll like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. *Mol Neurobiol* (2013); 48 (1): 190-204.
11. Lechner J, von Baehr V.: Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int J Gen Med*. (10th of March 2015); 9: 109-18. DOI: 10.2147/IJGM.S77693.
 12. Figdor D.: Microbial aetiology of endodontic treatment failure & pathogenic properties of selected species. Dissertation Umea, Sweden: Umea University (2002).
 13. Cheung GSP.: Survival of first-time nonsurgical root canal treatment performed in a dental teaching hospital. In: *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod*. 93 (2002), Nr. 5, S. 596-604.
 14. Hoskinson SE, Ng YL, Hoskinson AE, Moles DR, Gulabivala K.: A retrospective comparison of outcome of root canal treatment using two different protocols. In: *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod*. 93 (2002), Nr. 6, S. 705-715.
 15. Reiffenstein et al.: Toxicology of hydrogen sulfide., (1992). *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 32: 109-134.
 16. Hydrogen sulfide and reduced-sulfur gases adversely affect neurophysiological functions. Kilburn and Warshaw (1995). *Toxicol. Ind. Health* 11:185-197.
 17. Effects of repeated exposures of hydrogen sulfide on rat hippocampal EEG. Skrajny et al., (1996). *Toxicol. Lett*. 84:43-53.
 18. Haley B.: Application of photoaffinity nucleotide analogs to biological membrane research. Selected aspects of cancer-related protein, carbohydrate, lipid, and other biochemistry. *International Cancer Research Data Bank*, 1979: 87
 19. Szabo C, et al.: Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I. Biochemical and physiological mechanisms. *Br J Pharmacol*. (April 2014); 171(8): 2099-2122.
 20. Petersen LC.: The effect of inhibitors on the oxygen kinetics of cytochrome c oxidase. *Biochim Biophys Acta*. 1977; 460: 299-307.
 21. Hill BC, Woon TC, Nicholls P, Peterson J, Greenwood C, Thomson AJ. Interactions of sulphide and other ligands with cytochrome c oxidase. An electron-paramagnetic-resonance study. *Biochem J*. (1984);224:591-600.
 22. Saleh M, Ruyter IE, Haapasalo M, Ørstavik D.: Bacterial penetration along different root canal filling materials in the presence or absence of smear layer. *Int Endod J*. (2008); 41: 32-40.
 23. Haley, B.: Photoaffinity Labeling of Adenosine 3', 5'-Cyclic Monophosphate Binding Sites. *Methods in Enzymology*: Jacoby and Wilchek, Editors. (1976); V 46, pp. 339-346:
 24. Nunnally SM.: In Vitro Enzymatic Inhibition Associated with Asymptomatic Root Canal Treated Teeth: Results from a Sample of 25 Extracted Root Fragments. *Journal of Orthomolecular Medicine* (2012); Vol 27, No 3.
 25. Eriksen, HM.: Epidemiology of apical perodontitis. In: Orstavik, D; Pitt Ford, TR (Hrsg.). *Essential Endodontology*. 1998, S. 179-191.
 26. Wallace DC.: A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. (2005); 39: 359-407.
 27. Pagano G et al.: Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies: Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies. *Oxid Med Cell Longev* (2014); Article ID 541230.
 28. Hill S, Van Remmen H.: Mitochondrial stress signaling in longevity: a new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol*. (27th of July 2014); 2: 936-944.
 29. Banoth B, Cassel SL.: Mitochondria in innate immune signaling. *Transl Res*. (2018); 20: 1013-22. [https://www.translationalres.com/article/S1931-5244\(18\)30115-4/fulltext](https://www.translationalres.com/article/S1931-5244(18)30115-4/fulltext)
 30. Magalhaes J, Venditti P, Adhichetty PJ, Ramsey JJ, Ascensao A.: Mitochondria in health and disease. *Oxidative Med Cell Longev* (2014); 2014: 814042; <https://doi.org/10.1155/2014/814042>
 31. Wallace DC.: Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12: 685-98. <https://doi.org/10.1038/nrc3365>
 32. Kasahara A, Scorrano L.: Mitochondria: from cell death executors to regulators of cell differentiation. *Trends Cell Biol*. (2014); 24: 761-70. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.08.005>
 33. Bodis K, Roden M.: Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest*. (2018); 48: e13017. <https://doi.org/10.1111/eci.13017>
 34. Bagwan N, Bonzon-Kulichenko E, Calvo E, Lechuga-Vieco AV, Michalakopoulos S, Trevisan-Herraz M, et al.: Comprehensive quantification of the modified proteome reveals oxidative heart damage in mitochondrial heteroplasmy. *Cell Rep*. (2018); 23: 3685-3697.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.080>
 35. Lechner J, von Baehr V.: Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int J Gen Med*. (10th of March 2015); 9:109-18. DOI: 10.2147/IJGM.S77693.
 36. Tansy MF, Kendall FM, Fantasia J, Landin WE, Oberly SR, Sherman W.: Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced-sulfur compounds. *J Toxicol Environ Health* (1981); 8: 71-88.
 37. Claesson, R.et al.: Production of volatile sulfur compounds by various Fusobacterium species. *Oral Microbiol Immunol* (June 1990); v. 5, n. 3, p. 137-142,
 38. Shigetaka N. et al.: Bacterial Invasion into Dentinal Tubules of Human Vital and Nonvital Teeth; *Journal of Endodontics* (1995); Vol. 21, No. 2, pp.70-73.
 39. E. Calabrese et al.: HORMESIS: The Dose-Response Revolution. In: *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43 (2003), S. 175-197, PMID 12195028.
 40. Ristow, M. et al.: Extending lifespan by increasing oxidative stress. In: *Free Rad Biol Med* 51 (2011); 327-336; PMID 21619928.