

Labordiagnostik für die interdisziplinäre Parodontologie

Zahnmedizinische Prophylaxe – Zentrale Bedeutung für die präventive Medizin

Ein Beitrag von Dr. med. Rudolf Raßhofer, München

Die Behandlung der Parodontitis erfordert die lebenslange Betreuung der betroffenen Patienten, denn die Parodontitis gehört zur Gruppe der chronisch rezidivierenden Infektionskrankheiten, ebenso wie die chronisch rezidivierenden urogenitalen Infekte oder die chronischen Bronchitiden. Diese Krankheitsbilder sind für den Behandler sehr anspruchsvoll und betroffene Patienten bedürfen einer zeitaufwendigen Betreuung.

Der Parodontologe, dein Freund fürs Leben

Lange Zeit ist diese Erkenntnis in einer überwiegend mechanistischen Betrachtung des Krankheitsbildes Parodontitis und seiner Therapie untergegangen. Sie lautete: regelmäßige professionelle Zahnreinigung, je öfter, desto besser, und von Zeit zu Zeit die Gabe eines pauschalen Antibiotikacocktails. Neuerdings findet ein Paradigmenwechsel statt, aus der Erkenntnis heraus, dass diese Patienten einer differenzierten mikrobiologischen Diagnostik bedürfen und einer ebenso differenzierten Behandlung, die alle Mittel der Infektions- und Inflammationskontrolle einschließt, aber auch die Ernährungssteuerung und alternative Methoden der lokalen Antisepsis.

Die biologischen Elemente dieser Erkrankung finden sich in dem Dreieck Normalflora – pathogene Flora – Immunsystem. Diese drei Konstituenten beeinflussen sich im Verlauf von Infektionen gegenseitig. Schon Thomas Mann beschreibt in den Buddenbrooks, dass der Senator Thomas Buddenbrook an einem Zahne gestorben sei, und auch lange Zeit davor wusste man, dass schlechte Zähne und ein entzündetes Zahnfleisch ein erhebliches Risiko für Folgeerkrankungen darstellen. Tatsächlich gibt es spezifische Zusammenhänge zwischen der Parodontitis und dem kardiovaskulären Risiko, dem rheumatischen Formenkreis und dem Diabetes.

Über seit Langem erwiesene statistische Zusammenhänge hinaus kennen wir nun eindeutige pathogenetische Verbindungen zwischen parodontalpathogenen Markerbakterien und Allgemeinerkrankungen im Sinne deren Auslösung und wechselsei-

tiger Beeinflussung. Durch die neuere Forschung sind bis hinunter auf die zelluläre und molekulare Ebene die Schlüsselzellen und Schlüsselenzyme bekannt, welche die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen parodontalen Bakterien und Erkrankungen des Wirtsorganismus herstellen. Entsprechend lassen sich Handlungsanweisungen für die zahnärztliche Prophylaxe definieren, die eine fundamentale Bedeutung für die allgemeine Vorsorge haben.

Im Sinne der medizinischen Prophylaxe insgesamt ist dies von herausragender Bedeutung, denn der regelmäßige Prophylaxebesuch beim Zahnarzt setzt sich mehr und mehr durch. Da die Zahnärzte die einzige ärztliche Berufsgruppe sind, die den überwiegenden Teil der Bevölkerung regelmäßig betreuen, können sie flächendeckend wirken. Entzündungen des Zahnhalteapparates gehören weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten.

In Deutschland leiden etwa 60 Prozent der Bevölkerung unter einer behandlungsbedürftigen Parodontitis unterschiedlichen Ausmaßes. Lange Zeit wurde das Krankheitsbild als eher nebensächlich und vor allem als unvermeidliche und mehr oder weniger vernachlässigbare Befindlichkeitsstörung abgetan, jetzt hat sich das Bild völlig gewandelt. Die chronische Parodontitis ist eine chronisch rezidivierende Infektionskrankheit mit einer infizierten Gewebefläche von Handtellergröße. Die auslösenden Erreger weisen zudem eine außergewöhnlich hohe allgemeine Pathogenität auf, bedingt durch ihre hohe Immunogenität beziehungsweise durch spezifische Virulenzfaktoren (Abb. 1).

Porphyromonas gingivalis (Pg) und rheumatoide Arthritis (rA)

Der Einführungsvortrag zum weltweit größten Rheumatologie-Kongress des Jahres 2010 (Amerikanische Rheumatologische Gesellschaft), gehalten von Gerald Weissmann, behandelte den Zusammenhang zwischen der Infektion mit diesem wichtigen parodontalpathogenen Erreger und der rheumatoiden Arthritis. *Porphyromonas gingivalis*

kommt zu solcher Prominenz, da es das einzige Bakterium ist, von dem bekannt ist, dass es humane Zellen citrullinieren und damit zur Auslösung beziehungsweise Beschleunigung autoimmuner Entzündungsprozesse wie etwa der rheumatoiden Arthritis beitragen kann. Eine Assoziation zwischen Parodontitis (PA) und rheumatoider Arthritis wurde in Querschnittsstudien belegt. Sie zeigten, dass Patienten mit schwerer chronischer Parodontitis überdurchschnittlich häufig an einer rheumatoiden Arthritis leiden. Auch die umgekehrte Assoziation trifft zu. Patienten mit rA leiden häufiger an PA. Darüber hinaus zeigen Interventionsstudien eine Verbesserung der rA nach Behandlung einer gleichzeitig bestehenden PA.

Pathogenetischer Zusammenhang

Schlüsselenzym im Zusammenwirken von PA und rA ist das von *Porphyromonas gingivalis* produzierte Enzym Peptidyl-Arginin-Desaminase (PAD), das die Aminosäure Arginin zu Citrullin umwandelt. Physiologisch ist der Zweck im Rahmen der natürlichen Apoptose zu sehen, wenn Zellen am Ende ihres Lebenszyklus dergestalt markiert und vom Immunsystem abgebaut werden. Pg macht sich die Citrullinierung von parodontalen Epithelzellen zunutze, um sich durch die wirtsseitige Gewebsdestruktion leichter im Parodont etablieren zu können. Durch Pg generierte PAD gelangt auch direkt in Gelenke, denn man konnte in der Synovialflüssigkeit von rA-Patienten sowohl Pg-DNA als auch Pg-Antikörper nachweisen, was die In-vitro-Infiltration von Synovialzellen durch Pg bestätigt.

Somit kann ein direkter Zusammenhang zwischen PA und rA über den Eintrag von Pg in den Blutstrom, Absiedlung in der Synovia und Invasion von Synovialzellen bestehen. Dort geschieht eine Citrullinierung von Oberflächenpeptiden durch die Pg-eigene PAD, die Bildung von ACPA (Anti-Citrullinated-Peptide-Antibodies) und eine spezifische Destruktion von Synovialzellen. Ein zweiter Weg der Beeinflussung besteht in der generellen Aktivierung des Immunsystems, genauer in der Aktivierung des Makrophagen-Monocyten-Systems, der proinflammatorischen Mediatoren IL-1-beta und TNF (Tumornekrosefaktor) und einer subsequenten Aktivierung bereits bestehender Arthritiden (Abb. 2).

Interleukin-1-beta und Parodontitis

Dies erhellt die Bedeutung der proinflammatorischen Mediatoren und Schlüsselmoleküle in der Verbindung zwischen Parodontitis und Folgeerkrankungen.

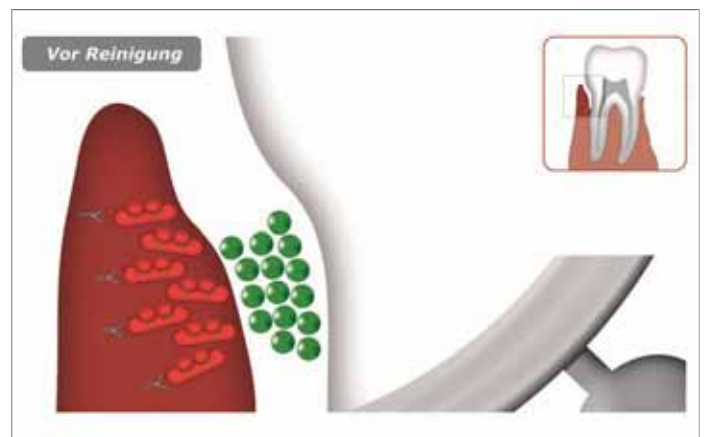


Abb. 1: Dynamik im Biofilm und Silent Inflammation. Pathogene, gewebsinvasive Markerbakterien (rot) überdauern mit reduziertem Stoffwechsel im Gewebe oder Biofilm und regen dauernd das Immunsystem an, mit signifikanten Folgen für den gesamten Organismus.

Kornman et. al. zeigten, dass genetische Variationen der Zytokinexpression einen Risikofaktor für den Schweregrad der chronischen Parodontitis darstellen. Personen, die vermehrt Interleukin-1-beta auf infektiöse Reize hin produzieren, sogenannte „High-Responder“, leiden unter schneller fortschreitender Parodontitis mit höherem Risiko für Zahnverlust als „Normo-Responder“ mit dem Interleukin-1-beta-Wildtyp-Gen. Hierin liegt möglicherweise ein konkreter Anhaltspunkt für die seit Langem gehegte Vermutung, dass der Parodontitis auch genetische Faktoren zugrundeliegen. Der Verlauf der rA wird ebenso durch die Bildung proinflammatorischer Mediatoren beeinflusst und damit ergeben sich analoge therapeutische Konsequenzen für beide Krankheitsbilder, darunter die Verminderung der Interleukin-1-beta-Produktion durch eine Ernährungssteuerung mit vermehrter Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren. In der Rheumatologie ist die Ernährungssteuerung ein fest verankerter Bestandteil der Therapie, die eine Dosisreduktion von Medikamenten ermöglicht.

Die bisher noch spärliche Literatur zu diesem Thema in der Parodontologie zeigt eine Verringerung der Aktivitätsparameter bei Parodontitiden durch die Ernährungssteuerung. Möglicherweise lassen sich dadurch die Krankheitsverläufe bei Parodontitis positiv beeinflussen beziehungsweise bei genetisch prädisponierten Patienten eine Verringerung des Erkrankungsrisikos erzielen. Unabhängig davon können hier zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen werden, weil bekanntermaßen eine solche Ernährung auch das Risiko für thromboembolische Ereignisse reduziert.

Parodontitis und kardiovaskuläres Risiko

„Eine chronische Entzündung sensibilisiert auch die Gefäße für die pathogene Wirkung von Lipiden“ (Prof. D. Seidel, München). Damit wird der seit Langem aufgrund epidemiologischer Daten vermutete Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem thromboembolischen Risiko auf allgemeiner Ebene pointiert zusammengefasst. Ein langer wissenschaftlicher Weg führte dorthin, beginnend mit Mattila et al., die 1989 einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen postulierten. Weitere umfangreiche Studien erhärteten den Zusammenhang, der um andere Risikofaktoren (Rauchen) bereinigt wurde. Bekannt ist weiterhin, dass die schwere chronische Parodontitis mit einer erhöhten Dicke der Intima Media der A. carotis korreliert. Interventionsstudien zeigten, dass die Behandlung einer Parodontitis zu einer verringerten Vasokonstriktion und zu einer verringerten Intimadicke der A. carotis führt.

Kebschull und Jepsen (2011) fassten die vorliegenden Daten dahingehend zusammen, dass eine moderat positive Assoziation zwischen parodontalen Infektionen und Atherosklerose besteht. Dieser Zusammenhang in Verbindung mit der gültigen spezifischen Plaquehypothese, die aussagt, dass die Parodontitis von bestimmten Erregern ausgelöst wird, ließe vermuten, dass auch eine positive Assoziation zwischen dem Vorhandensein bestimmter Parodontitiserreger und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Diese Hypothese wurde in einigen neueren Arbeiten erhärtet. Renvert (2006) und Desvarieux (2005) sowie andere Autoren zeigten Zusammenhänge zwischen spezifischen parodontalen Markerbakterien und kardiovaskulären Ereignissen.

Pathogenetische Verbindung zwischen Parodontitis und Thromboembolien

Analog zur Beeinflussung der rheumatoiden Arthritis durch Parodontitis aktivieren bei der Atherogenese auch Monocyten und Mediatoren direkt die Endothelzellen der Gefäße. Als gramnegativer Erreger besitzt *Porphyromonas gingivalis* aufgrund seiner Oberflächenstruktur (Lipopolysaccharide, Fimbrien) eine sehr hohe Immunogenität. Pg-Zellen, die in den Blutkreislauf eindringen, können mit ihren Fimbrien an TLR-2-Rezeptoren (Toll-like-Rezeptoren) von Gefäßendothelzellen andocken, was eine Aktivierung dieser Zellen im Sinne der Produktion von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Proteinase zur Folge hat und zu einer endo-

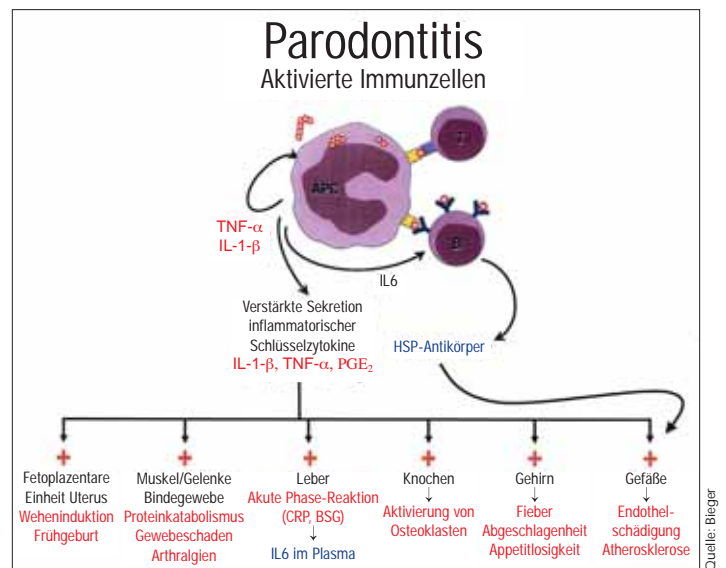


Abb. 2: Im erkrankten Parodontium werden durch die bakterielle Belastung Immunzellen aktiviert (APC: Antigen Presenting Cells) und schütten proinflammatorische Botenstoffe aus (TNF-Alpha: Tumornekrosefaktor; IL-1-beta: Interleukin-1-beta; PGE 2: Prostaglandin 2). Diese Schlüsselzytokine beeinflussen verschiedene Organe im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion. Heat-Shock-Antikörper (HSP-Antikörper) können als physiologische Stressreaktion eine Autoimmunreaktion an den Blutgefäßen auslösen.

thelialen Dysfunktion führt. Über die endotheliale Expression von Mediatorsubstanzen werden Monocyten angezogen. Nach Adhäsion auf dem Endothel werden CCR-5-Rezeptoren (Chemokin-Rezeptoren) aktiviert und vermitteln die anschließende Transmigration von Monocyten durch die Endothelzellen. In Summe kommt es zu einer Einwanderung von Monocyten in die Gefäßintima, zu einer intrazellulären Invasion von *Porphyromonas gingivalis*-Bakterien in Endothelzellen und ihrer dortigen Replikation. Folge ist die Apoptose von Endothelzellen bedingt durch die Wirkung von Pg. Die nun gewebständige Monocyten wandeln sich zu gewebständigen Makrophagen. Als solche nehmen sie in der Intima befindliches oxidiertes Low-Density-Lipoprotein (LDL) auf und wandeln sich zu Schaumzellen. Der durch die dauernde bakterielle Belastung und die stille Entzündung erhöhte oxidative Stress beschleunigt die Oxidation von LDL und damit die Schaumzellbildung und deren Apoptose, was insgesamt zu einer beschleunigten Bildung von „Fatty Streaks“ führt und in das Endstadium Atherom mündet. Parodontale Infektionen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar. Insbesondere der Erreger *Porphyromonas gingivalis*, einer der Leitkeime bei chronischer Parodontitis, verfügt über die Fähigkeit zur Invasion von Gefäßendothelzellen. Unabhängig von einer direkten

Beeinflussung der Gefäße führt die chronische Entzündungsreaktion (Silent Inflammation) zu erhöhten Spiegeln von proinflammatorischen Immunmediatoren wie etwa IL-1-beta oder TNF und damit zu systemischen Wirkungen auf das Gefäßsystem im Sinne der Vasokonstriktion und Atherogenese.

Parodontitis und Diabetes

Diabetiker haben ein dreifach erhöhtes Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken. Die parodontale Erkrankung bei Diabetikern verläuft schneller und mit schlechterer Therapieantwort. Die Parodontitis erhöht aufgrund systemisch erhöhter Mediatorenspiegel die Insulinresistenz und kann daher einen Diabetes auslösen beziehungsweise einen bestehenden Diabetes verschlechtern und dessen Einstellung erschweren. Diabetiker mit schwerer Parodontitis tragen ein 2,3-fach erhöhtes Risiko, an einer ischämischen Herzkrankheit zu sterben, und ein 8,5-fach erhöhtes Risiko für eine diabetische Nephropathie als Diabetiker mit leichter Parodontitis.

Umgekehrt kann eine Parodontitisbehandlung bei Diabetikern den Blutzuckerspiegel senken und die Einstellung bei Typ-2-Diabetes verbessern. Wir kennen inzwischen bis auf die molekulare Ebene herab den Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen. Dieser wird vor allem durch Advanced Glykation End Products (AGE) vermittelt. Diese Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung treten bei dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegeln auf. Es handelt sich dabei nicht um enzymatische Glykosylierungen, sondern um Amadori-Produkte (Schiff'sche Basen). Freie Glucose bindet an Aminogruppen von Proteinen, die dabei entstehenden AGE wiederum binden an Rezeptoren von Immunzellen (RAGE) und führen so zu einer proinflammatorischen Situation (Silent Inflammation). Daran beteiligt sind sogenannte „Skewed T-Cell-Compartments“ und Monocyten, die vermehrt Mediatoren produzieren. Insgesamt resultiert eine chronische vaskuläre Inflammation, die durch Endothelbiopsien nachgewiesen werden kann.

Der sich so etablierende Circulus vitiosus beginnt mit dem dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegel des Diabetikers, dem Auftreten von AGE und der Aktivierung von Monocyten und T-Zell-Linien zur vermehrten Ausschüttung von Mediatoren. Diese verstärken die Parodontitis, welche zu noch höheren Zytokinspiegeln in der Zirkulation beiträgt. Diese erhöhen die Insulinresistenz der Zellen, wodurch der Blutzuckerspiegel erhöht wird. Damit schließt sich der Kreis (Abb. 3).

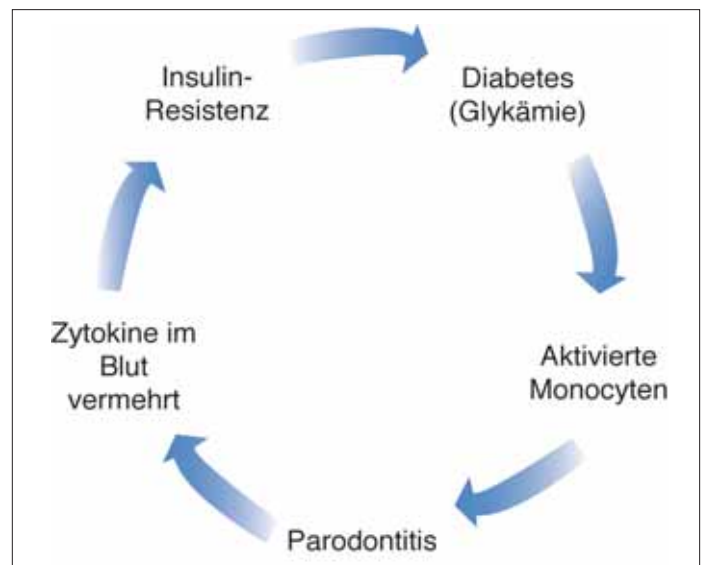


Abb. 3: Circulus vitiosus. Gegenseitige Beeinflussung von diabetischer Stoffwechsellage (führt zur Aktivierung von Immunzellen und damit verstärkter Entzündung) und Parodontitis (führt zu Insulinresistenz und erhöhtem Blutzuckerspiegel).

Labordiagnostik für die orale Medizin

Die Diagnostik im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Parodontitis basiert auf dem frühzeitigen Nachweis der aggressiven Markerbakterien (Mikrobiologie), der Aktivität der Entzündungsreaktion (Immunologie) sowie auf weiteren Parametern zum Monitoring der Aktivität einer chronischen Parodontitis (Vitamine, Knochenstoffwechsel, Stresslevel) (Abb. 4).

Mikrobiologie

- Nachweis von anaeroben Parodontitis-Markerbakterien mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion): *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*
- Bakteriologische Kultur auf opportunistische Erreger
- Mykologische Kultur

Immunologie

- Bestimmung des Interleukin-I-beta-Polymorphismus
- Monocytenaktivität

Knochenstoffwechsel

- Pyridinolin-Crosslinks

Vitamine und Spurenelemente

- Vitamin D
- Selen

Labortests

- Mikrobiologie
 - Markerbakterien-Test
- Immunologie
 - Interleukin-I-Genotyp
- Knochenstoffwechsel
 - Pyridinolin-Crosslinks
- Vitaminstoffwechsel
 - Vitamin D
- Cortisol-Tagesprofil
 - Speicheltest
- Blutzucker und andere Basisparameter
 - Schilddrüse, Niere, Leberwerte



Abb. 4: Ein multifaktorieller diagnostischer Ansatz ermöglicht eine valide Risiko-prognose für Patienten mit Parodontitis. Dem Behandler steht eine breite Palette relevanter Labordiagnostik zur Verfügung.

Stressdiagnostik

- Cortisol (Morgenwert und Tagesprofil)

Wichtige Basisparameter

- Glucose
- TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)
- Kreatinin
- CRP (C-reaktives Protein)

Zusammenfassung

Silent Inflammation, ein chronisch unterschwelliger Alarmzustand des Immunsystems, hervorgerufen unter anderem durch chronisch rezidivierende Infektionskrankheiten wie die marginale Parodontitis, stellt einen Risikofaktor für Systemerkrankungen dar, wie zum Beispiel für rheumatoide Arthritis, Atherosklerose und auch für Diabetes (Abb. 5). Wie bei allen anderen chronisch rezidivierenden

Porphyromonas gingivalis

Hochimmunogen
wegen Lipopolysacchariden
(„Fimbrien“)

Extrem gewebsadhärent-
gewebsinvasiv

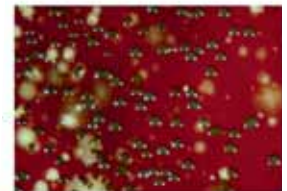


Abb. 5: Hochimmunogene subgingivale Bakterien, zum Beispiel Porphyromonas gingivalis, lösen eine dauerhafte unterschwellige immunologische Alarmreaktion aus (Silent Inflammation).

Infektionserkrankungen (Bronchitis, Urogenitalinfektionen) ist die langfristige, in letzter Konsequenz lebenslange Betreuung des Patienten mit Parodontitis marginalis chronica ein entscheidender Beitrag zur allgemeinen Prävention von Folgeerkrankungen. Diagnose und Therapie der chronischen Parodontitis, anhand des Nachweises von aggressiven Markerbakterien mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechniken und immunologischen Tests, stellen daher einen zentralen Punkt der präventiven Medizin dar.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Rudolf Raßhofer
Arzt für Mikrobiologie
Bavaria Health Service
Karlstraße 46, 80333 München
rasshofer@labor-bavariahaus.de

Literatur beim Verfasser

Anzeige

Neue Kurse 2014 in Köln und München

Tätigkeitsschwerpunkt Endodontie

Kursbeginn März 2014



Hören Sie die Autoren des Farbatlas Endodontologie aus dem Thieme-Verlag

Prof. Dr. M. A. Baumann (Kursleiter und Organisator/Köln), Prof. Dr. R. Beer (Witten), Prof. Dr. C. Benz (München), Dr. V. Bürkle (Salzburg), T. Clauder (Hamburg), Prof. Dr. A. Filippi (Basel), Dr. H.-W. Herrmann (Bad Kreuznach), Drs. Hecker & Krastl (Basel), Dr. T. Roloff (Hamburg), Prof. Dr. L. Steier (Warwick)

- Kleingruppenunterricht (max. 16 – 20 Teilnehmer)
- Eigener Platz mit Mikroskop, Ultraschall, Endo-Motor, Warmfüllen für prakt. Übungen
- Ausführliche Skripten auf Basis der Vortragspräsentationen

Einzelheiten zum Programm:
www.endo-plus-akademie.de

Stefan-George-Weg 9 · 50354 Hürth
Tel. 02233 - 94 66 783 oder
Tel. 0177 - 28 43 107
Fax: 02233 - 94 66 784
e-mail: info@endo-plus-akademie.de