

## Tatort Mundhöhle

Mundhöhle ist eine Drehscheibe zwischen dem Körperinneren und dem Äußeren. Von da gelangen pathogene Keime über die Blutbahn in alle Körperregionen, wo sie neue Erkrankungen hervorrufen. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass die Mundgesundheit in einer engen Wechselwirkung mit der Gesundheit des gesamten menschlichen Organismus steht. Es ist eine Tatsache, dass die pathogenen Keime da besonders gut wachsen, wo es warm und feucht ist und wo es genug Nahrung in Form vom Zucker gibt. Mundhöhle erfüllt alle diese Voraussetzungen. Die Entzündungsbotschaften, die von den Bakterien freigesetzt werden, gelangen in den ganzen Körper und verursachen Plaque Bildung in den Gefäßen und nicht selten Gefäßverschluss am Herzen und im Gehirn.

## Mundgesundheit

Die Aufrechterhaltung vom Gleichgewicht zwischen den Mikroorganismen und dem Immunsystem in der Mundhöhle bedeutet Mundgesundheit. Gerät das System außer Gleichgewicht, entstehen Krankheiten, wie Karies, Gingivitis, Parodontitis, Stomatitis, oder Pilzinfektion. Diese haben nicht nur eine lokale, sondern auch eine Fernwirkung. In der Mundhöhle manifestieren sich auch systemische Krankheiten, wie AIDS, Gebärmutterkarzinom, oder Autoimmunkrankheiten, wie Morbus Crohn, Pemphigus vulgaris oder systemischer Lupus erythematodes. Somit wird die Mundhöhle zum Spiegel der Gesundheit im Körper.

Nicht nur Parodontitis mit der breiten Keimpalette, auch Zerstörung des Kieferknochens als Folge der Keimaktivität ist als ein Alarmsignal der ernstzunehmenden Munderkrankung zu verstehen.

## Keime der Mundhöhle

Die Mundhöhle ist besiedelt von Hefen und hunderten meistens aeroben Bakterien, wie Streptokokken, die auf Sauerstoff angewiesen sind. Unter pathologischen Bedingungen kann die Besiedlung der Mundhöhle zu Gunsten einzelner Erreger verschoben sein, oder zu einer mikrobiellen Besiedelung mit pathogenen Erregern führen. Solche Veränderungen der Mundflora können unter anderem zu Mundgeruch, Gingivitis, Parodontitis, pathologischer Knochenveränderung und/oder Karies führen. Das Bakterienspektrum wird durch die Färbemethode so genannte Gramfärbung für Bakterien sichtbar. Abhängig vom Aufbau der Zellwand lassen sich Bakterien unterschiedlich anfärben: grampositive Bakterien werden blau und gramnegative Bakterien dagegen rot angefärbt. Bei grampositiven Bakterien handelt es sich hauptsächlich um Kokken, dagegen bei gramnegativen Bakterien hauptsächlich um Stäbchen, von denen manche Arten auch ohne Sauerstoff auskommen. Die Lebensweise und der Stoffwechsel der Bakterien können sehr verschieden sein. So gibt es Bakterien, die Sauerstoff benötigen, so genannte aerobe Bakterien

oder Aerobier. Bakterien, auf die Sauerstoff meist wegen des Fehlens der O<sub>2</sub>-Radikal-Eliminatoren Katalase und Superoxiddismutase toxisch wirkt, werden als obligat anaerobe Bakterien bzw. obligate Anaerobier bezeichnet. Bakterien, die sowohl Sauerstoff als auch Sauerstoffmangel aushalten, werden dagegen als fakultative Anaerobier bezeichnet.

Durch die Vernachlässigung der Mundhygiene kommt es zu einer sprunghaften Erhöhung von Streptokokkus mutans. Dieses kariesbildende Bakterium, das im Speichel vorkommt, ist in der Lage, sich dem Zahnschmelz anzuheften und ein Biofilm zu bilden, in dem ein durch den fermentativen Energiestoffwechsel der Kohlenhydrate zu Milchsäure fortdauernder Abfall des pH-Werts stattfindet und daraus eine Demineralisation der Zahnschmelz und mit der Zeit eine Kariesbildung resultiert.

Bei einer Verschiebung des mikrobiellen Keimspektrums im subgingivalen Bereich vom „gesunden“ oralen Mikro Flora, die überwiegend aus grampositiven fakultativen Anaerobiern besteht, in Richtung gramnegativen Anaerobier, kommt es zu einer gefährlichen Entwicklung, die nicht nur zu Krankheiten in der Mundhöhle, sondern auch im ganzen Körper führt. Auch die harmlosen Bakterien können durch synergistische Effekte mit anderen Spezies gefährlich werden.

Medizinische Studien belegen Wechselwirkungen zwischen Parodontose-Erregern und verschiedenen Erkrankungen wie Herz-Kreislaufschädigungen, rheumatoider Arthritis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Nachgewiesen ist, dass Betroffene ein erhöhtes Risiko für eine Verengung der Herzkranzgefäße, aber auch für Alzheimer haben. In neueren Studien wurde gezeigt, dass ein Entzündungsgeschehen der Mundhöhle häufig Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems wie Arteriosklerose, Herzinfarkt und Schlaganfall, dagegen eine systemische Erkrankung, wie Diabetes Mellitus, Osteoporose und Fettsucht eine irreversible Zerstörung des Zahnhalteapparates (Bindegewebe und Knochen) hervorrufen oder begünstigen kann. Auch rheumatischen Systemerkrankungen stellen ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung des Parodontalgewebes dar. Die krankmachenden Bakterienarten sind ausgestattet mit einer Vielzahl von Pathogenitätsfaktoren, durch die der Abbau des parodontalen Stützgewebes und des Alveolar Knochens im Fall der Parodontitis und der Abbau von Knochen und Knorpelgewebe im Gelenk im Fall der rheumatoiden Arthritis bewirkt wird. In beiden Fällen geht der Abbau als Folge einer Entzündung vonstatten, einmal des Zahnhalteapparates, andermal der Innenauskleidung der Gelenke sogenannten Synovialmembran.

Bei den beiden Erkrankungen scheint die Reaktion auf den jeweiligen Entzündungsreiz unverhältnismäßig stark zu sein, und in den beiden Krankheitsverläufen zerstören chronisch-entzündliche Prozesse das Bindegewebe und die Knochenmatrix. Entzündungsfördernde Zytokine, also Botenstoffe wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sowie Bindegewebszellen der Synovialmembran führen insbesondere bei der rheumatoiden Arthritis dazu, dass strukturschädigende Substanzen wie

Prostaglandin E2 (PGE2) und Matrix-Metalloproteasen (MMP's) freigesetzt werden. PGE2 ist eines der wichtigsten Gewebehormone, das in das Entzündungsgeschehen involviert ist. Es erhöht die Durchlässigkeit der Gefäße, wodurch Schwellungen entstehen, verursacht Rötungen und verstärkt Schmerzen. Matrix-Metalloproteasen sind Enzyme, wie Kollagenasen und Elastasen, die unter anderem Peptidbindungen spalten und so das Kollagen zerstören.

Das Zytokinmuster stellt sich sowohl bei der Parodontitis wie auch bei der rheumatoiden Arthritis sehr ähnlich dar. So sind auch bei der Parodontitis hohe Anteile der entzündungsfördernden Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  und hohe Konzentrationen von PGE2 und MMP's während aktiver Phasen im parodontalen Gewebe messbar. Wie aus den letzten Untersuchungsergebnissen hervorgeht, unterstützen Parodontitis Bakterien den Krankheitsverlauf einer rheumatoiden Arthritis. Denn die bakterielle Glutaminyl-Zyklase, das Enzym des Parodontitis Bakteriums *Porphyromonas gingivalis*, ist ein wichtiger Krankheitsfaktor der rheumatoiden Arthritis und seine Aktivität fördert letztendlich Bildung von Autoantikörper, die im Körper der rheumatoiden Arthritis Patienten nachgewiesen werden konnten.

### RANTES, eine Verbindungsbrücke?

Einen Zusammenhang zwischen Zahnerkrankungen und Systemerkrankungen zeigt der labormedizinische Nachweis von RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted, CCL-5 = C-C motifchemokine 5). RANTES gehört zur Gruppe proinflammatorischer Zytokine, ist chemotaktisch für T- Zellen, Eosinophile und Basophile und spielt eine aktive Rolle bei der Mobilisierung von Leukozyten in entzündlich veränderten Gebieten. Die Bedeutung von RANTES für die Entstehung von Krankheiten scheint immens zu sein. Denn RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und ist damit an Infektionen oder pathologischen Zuständen maßgeblich beteiligt. Übermäßige RANTES-Expression wird als Ursache für die Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder betrachtet.

Johann Lechner und Volker von Baehr fanden bei der Untersuchung von Osteonekrosen im Kiefer erhöhte Werte vom Entzündungsbotenstoff RANTES, welcher mit schweren systemischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. Es wird vermutet, dass hohe Konzentration von RANTES in osteolytisch und fettig-degenerativen Kieferosteonekrosen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von entzündlichen Systemerkrankungen, wie Rheuma, Brustkrebs, Hashimoto, Melanome, Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose etc., spielen könnte.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass nicht nur Immunzellen, sondern auch Fettzellen in geringerem Umfang Botenstoffe der Entzündung bilden. Diese Fettzellen finden sich sehr ausgeprägt in Kieferosteonekrosen. Immunmediatoren, Zytokine und Chemokine sind in der modernen Zahnmedizin als Botenstoffe identifiziert worden, die die Fernwirkungen von „Kiefer-

Störfeldern“ bestens erklären. Diese Tatsache spiegelt sich auch im Fall von Fettzellen in NICO wieder, die, wie allgemein vermutet, als Quelle von RANTES und „silent inflammation“ gelten.

## Komplextheorie

Das klinische Bild und Verlaufsform von Erkrankungen des Parodontalgewebes werden nicht nur durch das Vorhandensein und die Konzentrationen einzelner Keime, vielmehr durch das gemeinsame Vorkommen verschiedener Bakterienspezies in so genannten „Bakterienkomplexen“ sowie deren Interaktion und synergistisches Wirken bestimmt. Die Zusammensetzung und Aufbau der Subgingivalflora hängt zwar mit der Kolonisierung der Mundhöhle zusammen, variiert jedoch individuell stark je nach Entwicklungsphase. Mittlererweile wird es davon ausgegangen, dass die Besiedlung des Sulkus schrittweise verläuft.

Der Komplextheorie entsprechend, erfolgt also die Kolonisierung der Mundhöhle mit parodontopathogenen Marker Keimen in verschiedenen Phasen, die jeweils durch das Auftreten bestimmter Spezies und einer damit assoziierten Symptomatik charakterisiert sind. Marker Keime sind es diejenigen Keime, deren vermehrtes Auftreten im Blut, oder in der Sulkusflüssigkeit den Hinweis auf eine bestehende Erkrankung liefert.

Das, was mit der initialen Besiedlung durch moderat pathogene Keime beginnt, kann sich rasch zu einem fulminanten Entzündungsgeschehen entwickeln, bei dem die Marker Keime mit sehr hoher Pathogenität das klinische Bild beherrschen. Die bisherige Forschung und Analyse des Keimspektrums führt zur Erkenntnis, dass in Hinsicht auf die Pathogenität bestimmte Bakteriengruppenbildung, sog. Komplexe möglich sind. Zu den wichtigsten Komplexen zählt der rote, der orange und der grüne Komplex.

Die Besiedlung des Sulkus wird durch Vertreter des violetten( *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*) und des orange-assoziierten Komplexes (*Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*) vollzogen. Diese Frühkolonisierer weisen ein relativ geringes pathogenes Potenzial auf, besitzen aber durch Ausbildung rezeptorähnlicher Moleküle die Fähigkeit, eine primäre Biofilmschicht im Sulkus aufzubauen und liefern somit eine notwendige Grundlage für die Ansiedlung weiterer Bakterienspezies mit höherer Pathogenität. Für eine Reduktion der Bakterien in diesem Anfangsstadium der Besiedlung ist eine rein instrumentelle Behandlung SRP (Scaling & Root Planing) als therapeutische Maßnahme ausreichend. Eine antibiotische Begleittherapie ist nur bei sehr hohen Keimzahlen und einer entsprechend ausgeprägten Klinik indiziert.

Den Frühkolonisierern gehören auch die Vertreter des grünen Komplexes an und bilden als fakultativ anaerobe Keime mit moderat pathogenem Potenzial eine Grundlage für die Besiedlung des Sulkus mit weiteren Arten von Bakterien. Der wichtigste Vertreter des grünen Komplexes und der parodontalen Marker Keime mit der höchsten Pathogenität ist das als Leitkeim für juvenile und aggressive

Parodontitiden geltende *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa). Das hohe pathogene Potenzial dieses Bakteriums ist im Wesentlichen neben der starken Exkretion proteolytischer Enzyme auf die Produktion des Immunsuppressionsfaktors sowie der Leukotoxine, Aktivierung der Interleukin Ausschüttung und Fähigkeit epitheliale Barriere zu durchbrechen zurückzuführen. Diese Bakterien sind nicht nur in der Lage, die zelluläre Immunabwehr des Wirtes durch die Zerstörung von Neutrophilen und Makrophagen bzw. eine Inhibition der Lymphozyten Aktivierung zu unterwandern, sondern sie fördern gleichzeitig den entzündlich bedingten Gewebsabbau, indem sie die Interleukin-Ausschüttung aktivieren. Dadurch, dass die epitheliale Barriere des Gewebes durchdrungen wird, ist eine rein instrumentelle Behandlung zur Bekämpfung dieses Marker Keimes in der Regel nicht ausreichend und eine antibiotische Begleitbehandlung mit Amoxicillin oder Ciprofloxacin unvermeidlich.

Die Erreger des orangen-Komplexes (*Prevotella intermedia*, *Parvimonas micros*, *Fusobacterium nucleatum*) gelten als moderat bis stark pathogene Bakterien und stellen „Brückenkeime“ zwischen den Frühkolonisierern und den sehr hoch pathogenen Keimen dar. Ihr pathogenes Potenzial, bedingt durch die Produktion verschiedener Toxine und Enzyme und ihre Stoffwechselaktivität, ist deutlich erhöht. So sind diese Keime zwar auch für einen fortschreitenden Attachmentverlust und eine Zunahme der Taschentiefe verantwortlich, jedoch ihre wichtigste Bedeutung für das Ökosystems besteht darin, eine Lebensgrundlage für die strikt anaeroben Keime und deren Besiedlung des Sulkus zu schaffen. So ist *Prevotella intermedia* in der Lage, den Sauerstoffgehalt des umgebenden Milieus durch den aeroben Metabolismus von Zuckern derart zu reduzieren, dass nun auch obligat anaerobe Vertreter des roten Komplexes Fuß fassen können. Außerdem bildet *Fusobacterium nucleatum* zahlreiche Koaggregationsbrücken aus, die eine wichtige Andockstelle für Sekundärbesiedler darstellt. Bei niedrigen Keimzahlen ist eine Therapie in Form von der rein mechanischen Reinigung meist ausreichend. Bei Vorliegen einer ausgeprägten klinischen Symptomatik ist eine adjuvante Antibiotikatherapie mit Metronidazol oder Clindamycin sinnvoll.

Nachdem die Voraussetzung für die strikten Anaerobier geschaffen ist kann die spätere Kolonisierungsphase beginnen. So wird jetzt der Sulkus von den ursächlich mit der Destruktion des Parodonts assoziierten Marker Keimen des roten Komplexes (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*) besiedelt. Diese obligat anaerobe, sehr hoch pathogene und extrem sauerstoffempfindlichen Bakterien verfügen über proteolytische Enzyme wie Phosphatasen oder Kollagenasen, die neben dem Abbau des parodontalen Stützgewebes auch für die gewebsinvasiven Eigenschaften dieser Keime verantwortlich sind. Der Nachweis dieser Bakterien ist daher eng mit den klinischen Parametern wie Taschentiefe, Attachmentverlust und Blutung beim Sondieren verbunden. Als Therapie bleibt die instrumentelle Maßnahme meist erfolglos, weil die Bakterien im Gewebe gut geschützt sind. Deshalb bedarf sie

neben dem Zugriff der zahnärztlichen Instrumente auch einer antibiotischen Unterstützung mit Metronidazol, bzw. Clindamycin.

### Situation bei Periimplantitis

Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass klinisch unauffällige Implantate eine ähnliche Besiedelung mit grampositiven Keimen aufweisen, wie sie auch im gesunden Parodont anzutreffen ist.

Das Keimspektrum periimplantärer Infektionen hingegen ist analog zu dem der Parodontitis. So wurden parodontopathogene Bakterienspezies wie *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* sowie *F. nucleatum*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *P. micros* und nicht zuletzt *A. actinomycetemcomitans* auch bei Patienten mit Implantationsmisserfolgen in signifikant erhöhten Konzentrationen gefunden. Da die parodontale Tasche der natürlichen Zähne als primäre Quelle der Periimplantitis-auslösenden Bakterien gilt, sollte gemäß dem ersten implantologischen Imperativ „Kein Implantat bei bestehender Parodontitis!“ eine implantologische Versorgung nur bei nachgewiesener Keimfreiheit durchgeführt werden. Nur wenn die Implantation in ein mikrobiologisch gesundes Gewebe erfolgt, können auch langfristig erfolgreiche Ergebnisse erzielt werden.

Aufgrund ihrer Vergleichbarkeit mit der Parodontitis versprechen Ansätze aus der Parodontaltherapie auch bei der Behandlung der Periimplantitis Erfolg. Nach Eröffnung vom Zahnfleisch um das Implantat und Entfernung des Entzündungsgewebes im Falle einer Periimplantitis wird die Implantatoberfläche vorsichtig mit Spezialinstrumenten zum Beispiel mit Glycin-Pulver Strahlgerät gereinigt. Eine Entkeimung der Implantatoberfläche ist auch mit dem Laser möglich. Anschließend kann in geeigneten Fällen eine Regeneration des verlorenen Knochens mit der Technik von gesteuerten Knochenregeneration angestrebt werden. Während eine alleinige mechanische Reinigung zur effizienten Keimreduktion in der Regel nicht ausreicht, kann bei gleichzeitiger Reduktion der Anzahl pathogener Erreger durch eine spezifische Antibiotikatherapie der Verlust des Implantats häufig verhindert werden. Die Kenntnis des Erregerspektrums kann also auch bei periimplantären Infektionen hilfreiche Informationen für eine optimale Behandlungsplanung liefern.

### Konsequenzen für Diagnostik und Therapie

Das klinische Bild der Subgingivalflora, verdeutlicht durch die mikrobiologische Analyse, bildet eine Ausgangsbasis für die Bewertung der Erkrankung und die Planung von eventuellen therapeutischen Maßnahmen. Zu den wichtigen Voraussetzungen für eine langfristig erfolgreiche, individuelle Parodontalbehandlung gehören das Wissen um die Zusammensetzung, Pathogenität der subgingivalen Keim Flora und Erkennen von Erkrankungsrisiko für Patienten. Dieses Risiko kann sowohl im Sinne einer Übertragung von Eltern oder Partner, wie auch im Sinne einer genetischen Prädisposition gegeben werden. Im Hinblick auf die geplante Therapie ist das Zusammenspiel der

bakteriellen Keim Last und der immunologischen Kompetenz des Patienten zu berücksichtigen. Nicht immer muss eine hohe Konzentration von PA-Bakterien mit einer manifesten parodontalen Erkrankung einhergehen. In Abhängigkeit vom Immunstatus können einige Patienten trotz hoher Belastung mit parodontopathogenen Bakterien ein klinisch unauffälliges Bild zeigen, während bei anderen selbst geringe Konzentrationen von Marker Keimen bereits zu behandlungsbedürftigen Situationen führen. Ausschlaggebend für eine mikrobiologische Analyse der Subgingivalflora und somit auch für die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen sollte also immer das klinische Bild sein. So hat auch die Ermittlung einer Gesamtkeimzahl im Grunde wenig Sinn, da diese zum einen mit der Taschentiefe variiert und es zum anderen nicht der prozentuale Anteil der einzelnen Paro-Pathogene ist, welcher das klinische Bild bestimmt, sondern die Reaktion des Immunsystems auf die Anwesenheit der zum gegebenen Zeitpunkt vorhandenen Erreger.

Als therapeutische Konsequenz ergibt sich aus diesen Erkenntnissen, dass neben der Erwachsenen auch Kinder von Patienten mit schweren PA-Formen möglichst frühzeitig in ein prophylaktisches Recallsystem eingebunden werden sollten. Eine langfristig erfolgreiche Parodontitis Behandlung ist in einigen Fällen außerdem nur bei einer gleichzeitig stattfindenden Behandlung des Lebenspartners möglich.