

20. März 2013

Devitale Zähne

-

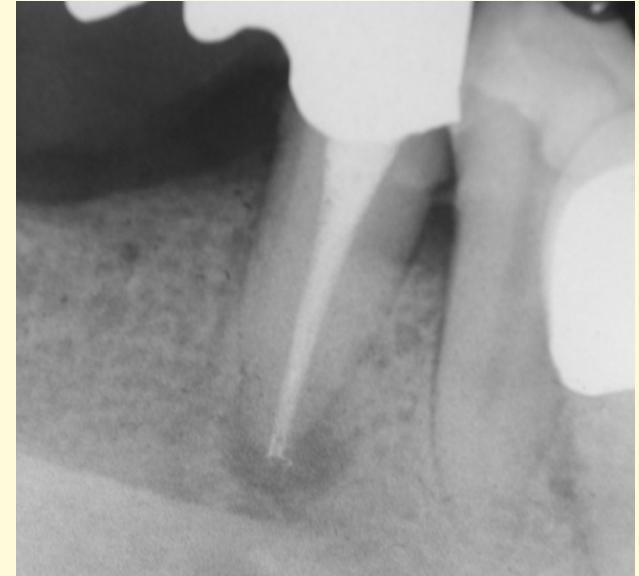
eine Belastung für das Immunsystem?

Dr. med. Volker von Baehr

Was sind devitale Zähne?

Folge der Zerstörung der Zahnpulpa:

- Durchblutung des Zahnmarkes findet nicht mehr statt
- kein Abtransport von zersetztem Gewebe, keine Immunabwehr



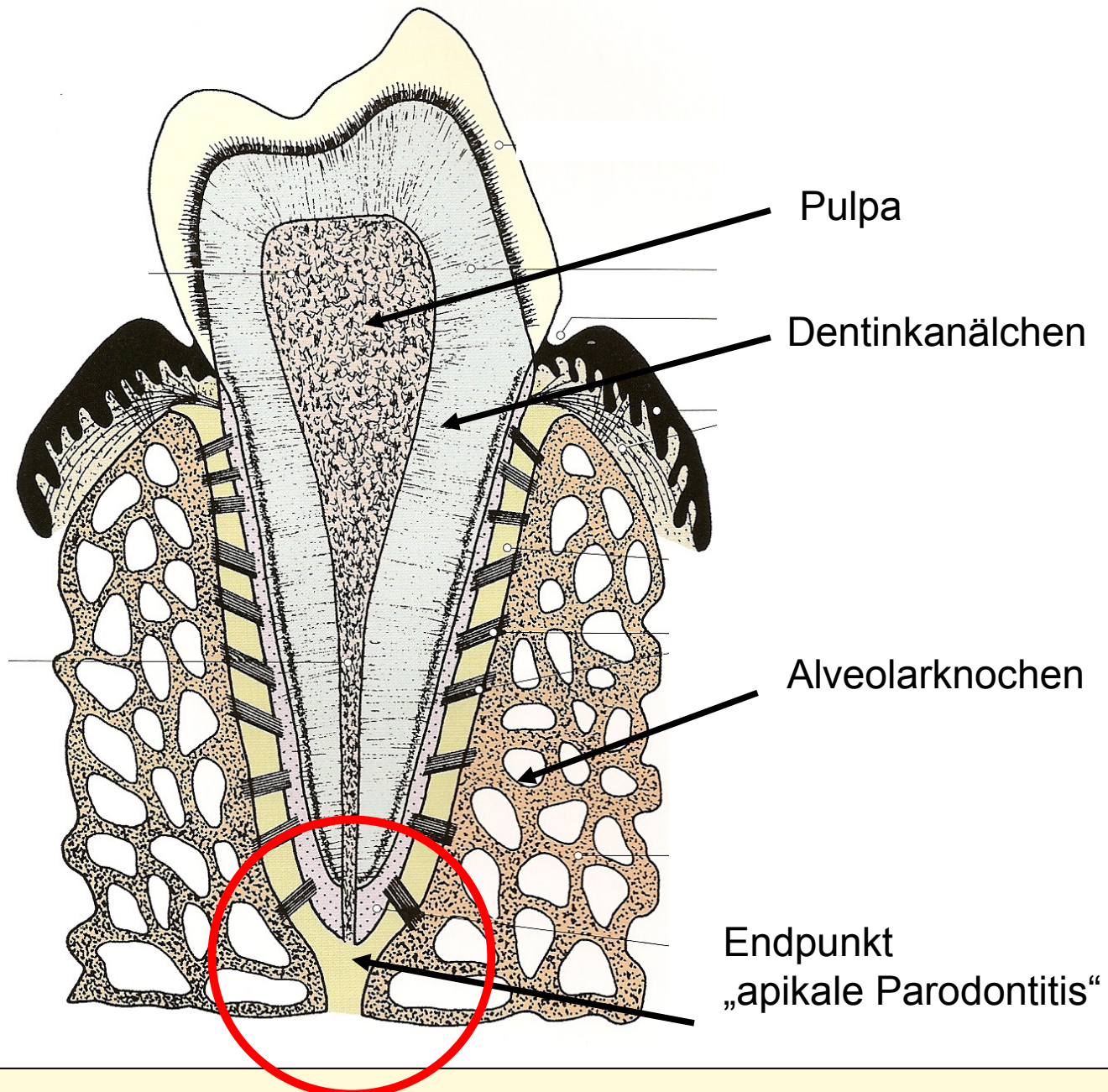
Problembereiche:

- Akute oder chronische Pulpitis (apikale Parodontitis)



- Wurzelkanalbehandelter Zahn

**ABER: Die Entfernung von Keimen, Pulpa-
gewebe und nekrotischem Material aus den
Dentinkanälchen ist nie vollständig möglich**



Die Dentinkanäle von avitalen, endodontisch behandelten und vitalen aber paradontal erkrankten Zähnen beherbergen:

1. Bakterien

2. Proteine, Glykoproteine, Proteoglycane

Die Dentinkanäle stellen ein konstantes Reservoir für die Entstehung und Freisetzung toxischer und immunologisch aktiver Metabolite dar:

- flüchtige Schwefelwasserstoffverbindungen
 - Methylmercaptan (R-SH)
 - Thioether (R-S-R)
- kurzkettige Fettsäuren
- biogene Amine wie Putrescin und Cadaverin
- Proteasen, Phosphatasen, Lipopolysaccharide

oft als „Zersetzungsprodukte“ bezeichnet

Pathologische Relevanz der „Zersetzungsprodukte“ aus devitalen Zähnen

1. Toxizität

- Zerstörung der Tertiärstruktur von Proteinen (Enzymen)
→ Störung des Zellstoffwechsels
- Hemmung der ATP-Synthese in Mitochondrien
→ (sekundäre) Mitochondriopathie
- Zerstörung von Lipidmembranstrukturen

Inverser Verlauf von ATP und TNF- α nach operativer Sanierung eines apikalen Granuloms

Erstuntersuchung bei akuter Klinik

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. Nachweis einer systemischen Entzündung	34.2	pg/ml	< 8.1
ATP intrazellulär ^{oo} Vermindertes intrazelluläres ATP, Hinweis auf metabolische zelluläre Defizienz.	0.68	μM	> 1.0

10 Tage nach OP

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. rückläufige systemischen Entzündung	16.1	pg/ml	< 8.1
ATP intrazellulär ^{oo} ATP-Anstieg im Vergleich zum Vorbefund, sehr wahrscheinlich als Folge der antientzündlichen Therapiemassnahme	1.78	μM	> 1.0

4 Wochen nach OP

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S. Die systemischen Entzündung ist kaum noch nachweisbar	8.9	pg/ml	< 8.1
ATP intrazellulär ^{oo} Normalisierung des intrazellulären ATP, sehr wahrscheinlich Folge der durchgeführten Sanierungsmassnahmen.	3.66	μM	> 1.0

Pathologische Relevanz der „Zersetzungsprodukte“ aus devitalen Zähnen

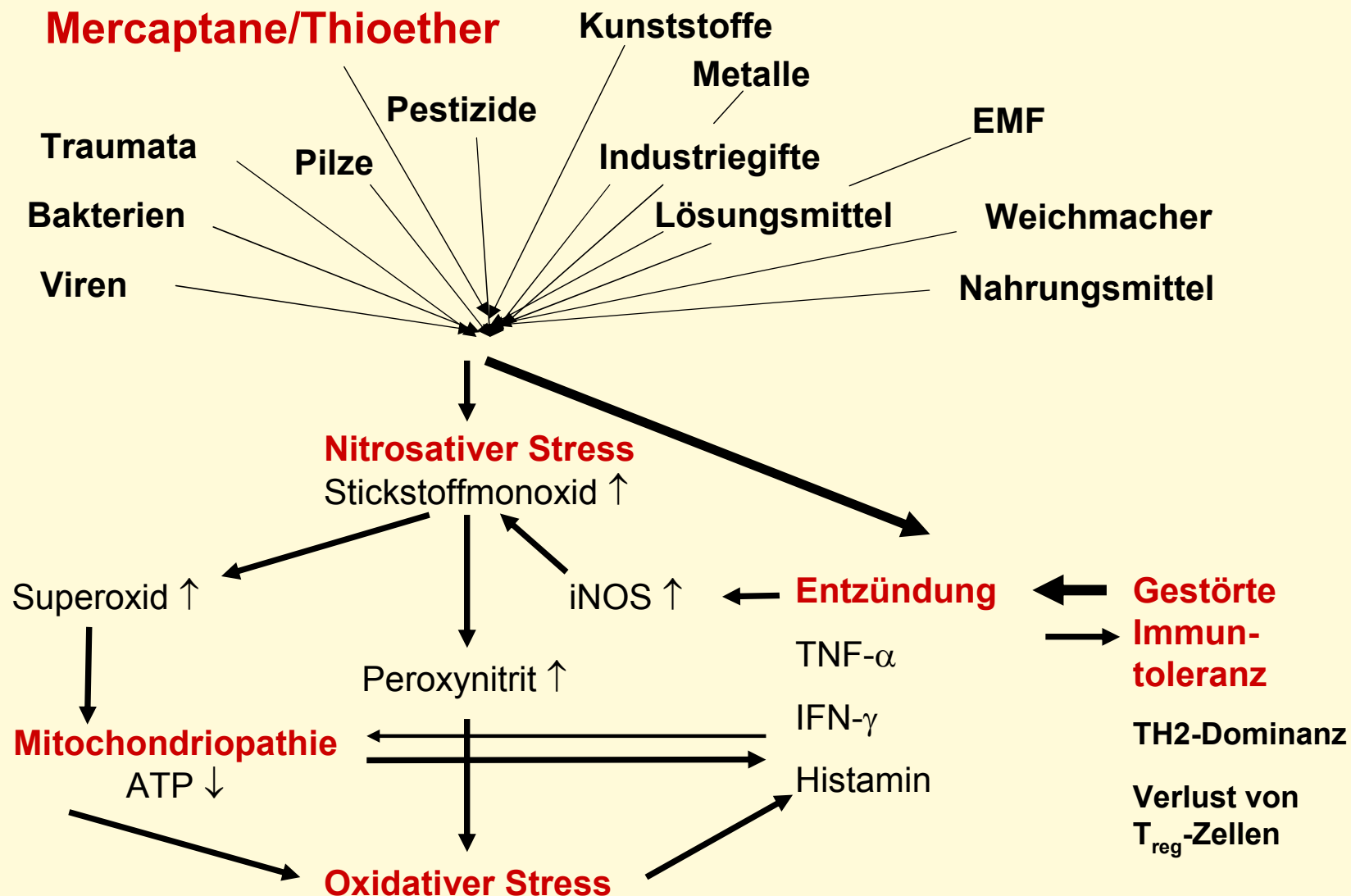
1. Toxizität

- Zerstörung der Tertiärstruktur von Proteinen (Enzymen)
→ Störung des Zellstoffwechsels
- Hemmung der ATP-Synthese in Mitochondrien
→ (sekundäre) Mitochondriopathie
- Zerstörung von Lipidmembranstrukturen

2. Einfluss auf das Immunsystem

- Induktion unspezifischer Entzündung (vorwiegend lokal)
- zelluläre Sensibilisierung in ca. 20 – 50 % der Fälle
→ größere Bedeutung systemischer Immunreaktionen bei T-lymphozytären Sensibilisierungen

Devitale Zähne sind ein möglicher Trigger für Multisystemerkrankungen



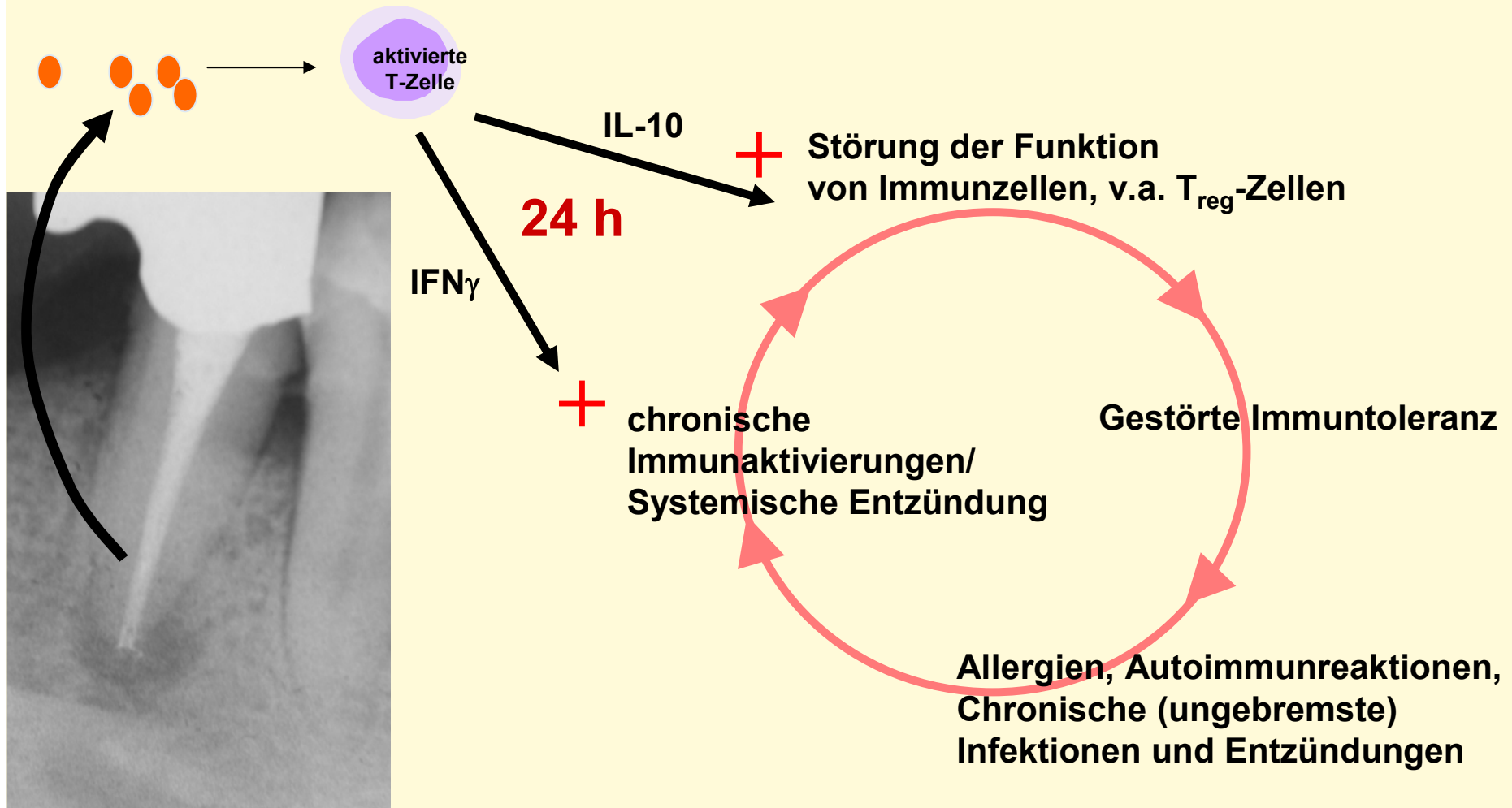
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Reaktivität Mercaptane/Thioether^{oo}			
IFNg-stimuliert	4.5	pg/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	77.9	pg/ml	< 10
Die deutlich erhöhten Zytokinwerte zeigen eine immuno-logische Sensibilisierung auf die Eiweißzerfallsprodukte Mercaptane und Thioether an. Der signifikante TH1 (IFNg-) -Anteil weist trotz vorhandener Gegenregulation auf ein lokales oder systemisches Entzündungsgeschehen hin, dass bei Belastung durch diese Stoffe unterhalten wird.			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	33.1	ng/ml	< 75
Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung			
TNF-alpha i.S.	12.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum	2133	pg/ml	< 1072
Auf Grund des deutlich erhöhten IP-10 bei lediglich moderat angestiegenem TNF-a ist hier vorrangig von einer TH1-domi-nanten Immunaktivierung auszugehen. Die leichte myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ist wahrscheinlich sekundär bedingt.			
MDA-LDL i.S.	72.6	U/l	< 40
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma	234	nmol/l	< 630
Kein Hinweis auf einen nitrosativen Stress			
ATP intrazellulär ^{oo}	0.77	µM	> 2.0
Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine signifikant gestörte Mitochondrienfunktion.			

Immunaktivierung

→ systemische Entzündung

→ Verminderung der Immuntoleranz

Mercaptane / Thioether (bei Sensibilisierung)



IFN- γ ist für zahlreiche systemische Entzündungseffekte verantwortlich

1.B.1.1.1.3. Andere Interferone

51 024 (Boehringer Ingelheim)
Imukin® Injektionslösung

Rp

FS

Zus.: 1 Inj.-Fl. enth.: Interferon gamma-1b 100 μ g (= 2 Mio. I.E.).
5 Injektionsfl. (N2) 857,67

Anw.: Verring. der Häufigkeit schwerwieg. Infekt. bei Pat. mit sept. Granulomatose u. bei Pat. mit schwerer, maligner Osteopetrose.

Gegenanz.: Überempfindlichk. ggü. eng verwandten Interferonen.

Anw.-beschränk.: Bei Pat. mit vorbesteh. Herzerkrank. kann bei Dosen v.

Nebenw.: Neutropenie, Thrombozytopenie, Verwirrung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, system. Lupus erythematodes, Proteinurie, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Inj.-stelle, Müdigkeit, Bild. v. Autoantikörpern, AST- u. ALT-Anstieg.

Zentrales Nervensystem

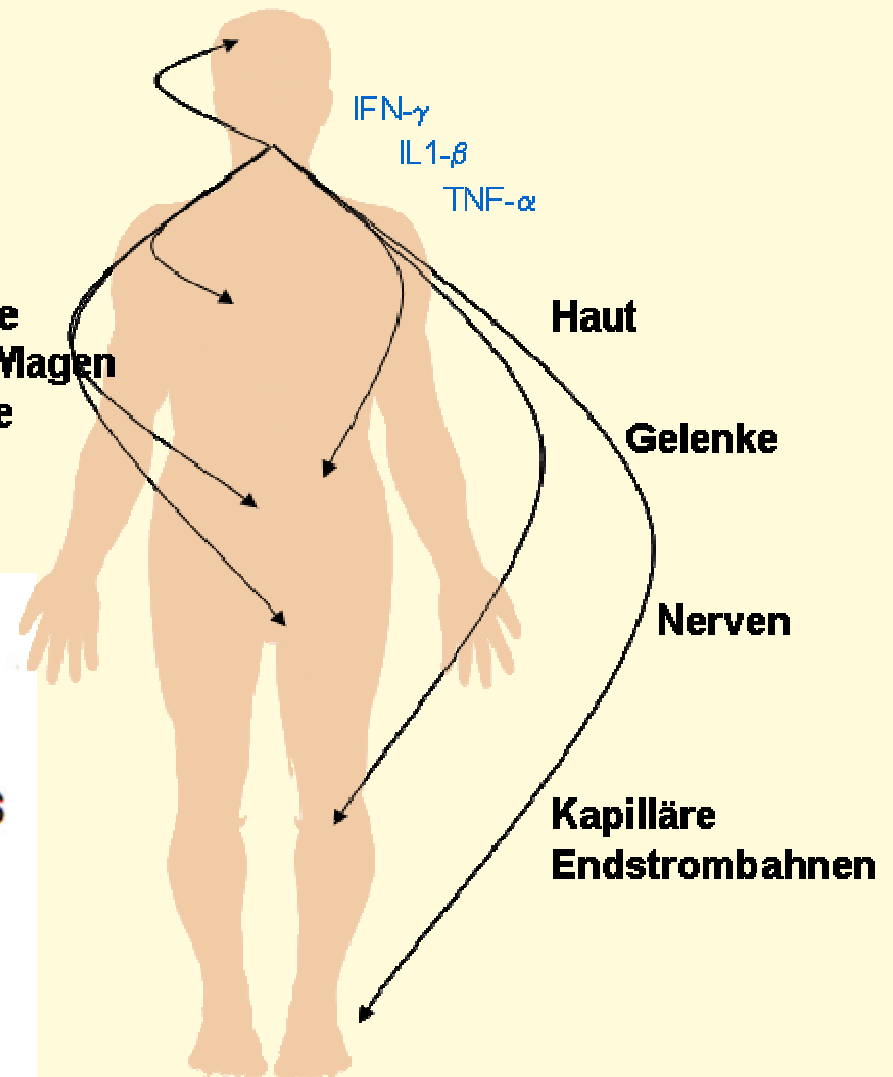
Innere Organe
Herz, Leber, Magen
Genitalorgane

Haut

Gelenke

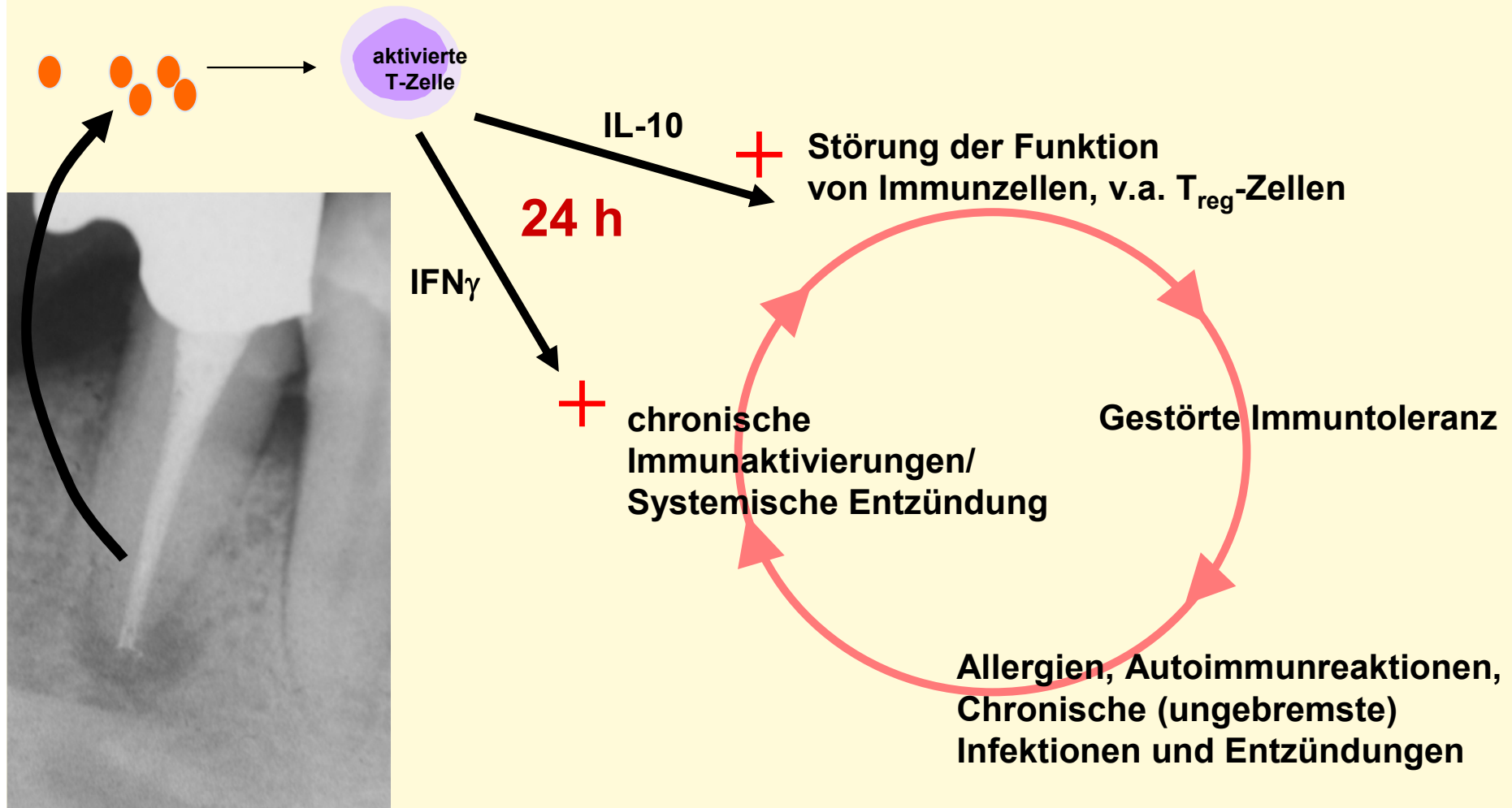
Nerven

Kapilläre
Endstrombahnen

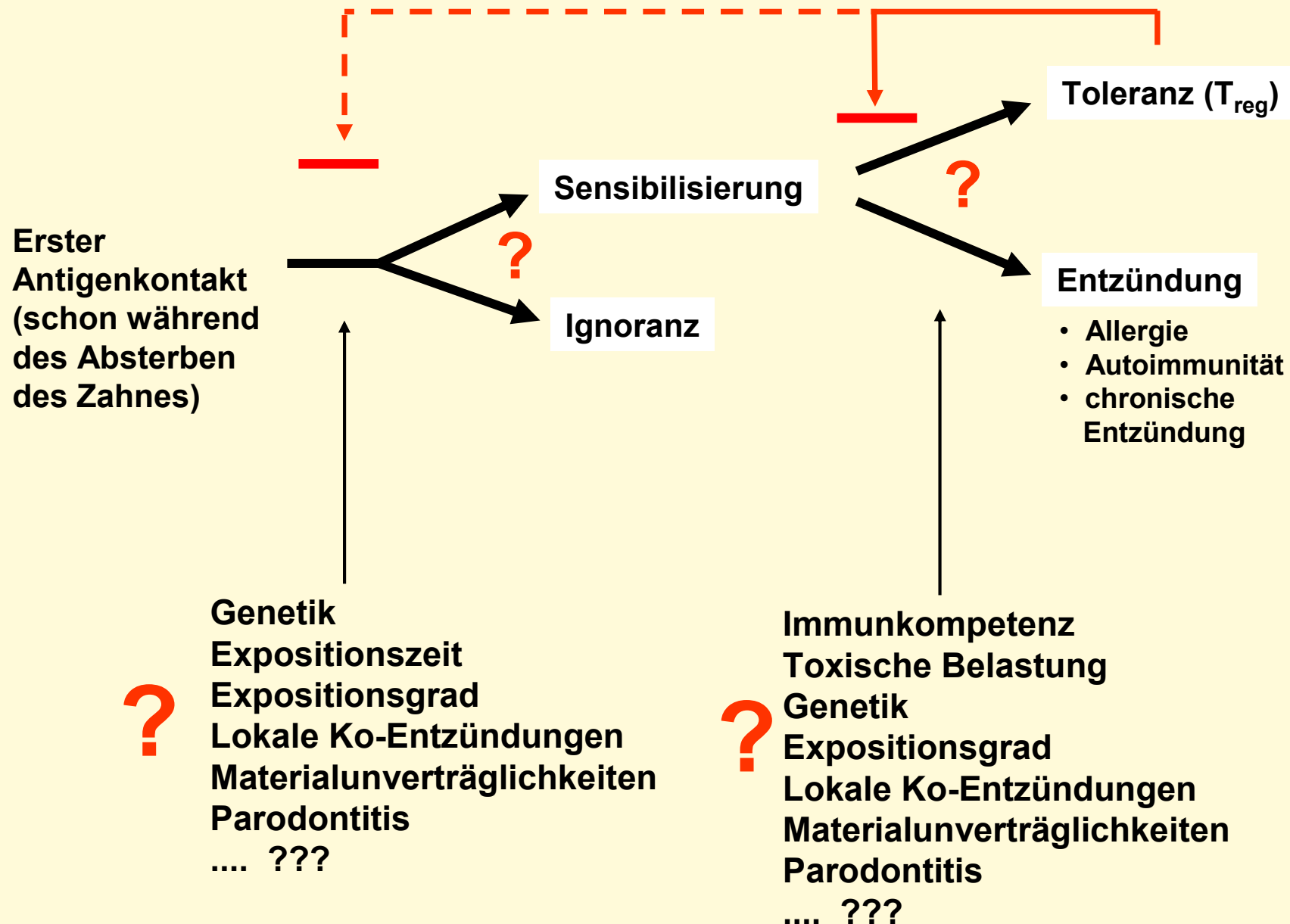


Was bedeutet „bei Sensibilisierung“ ?

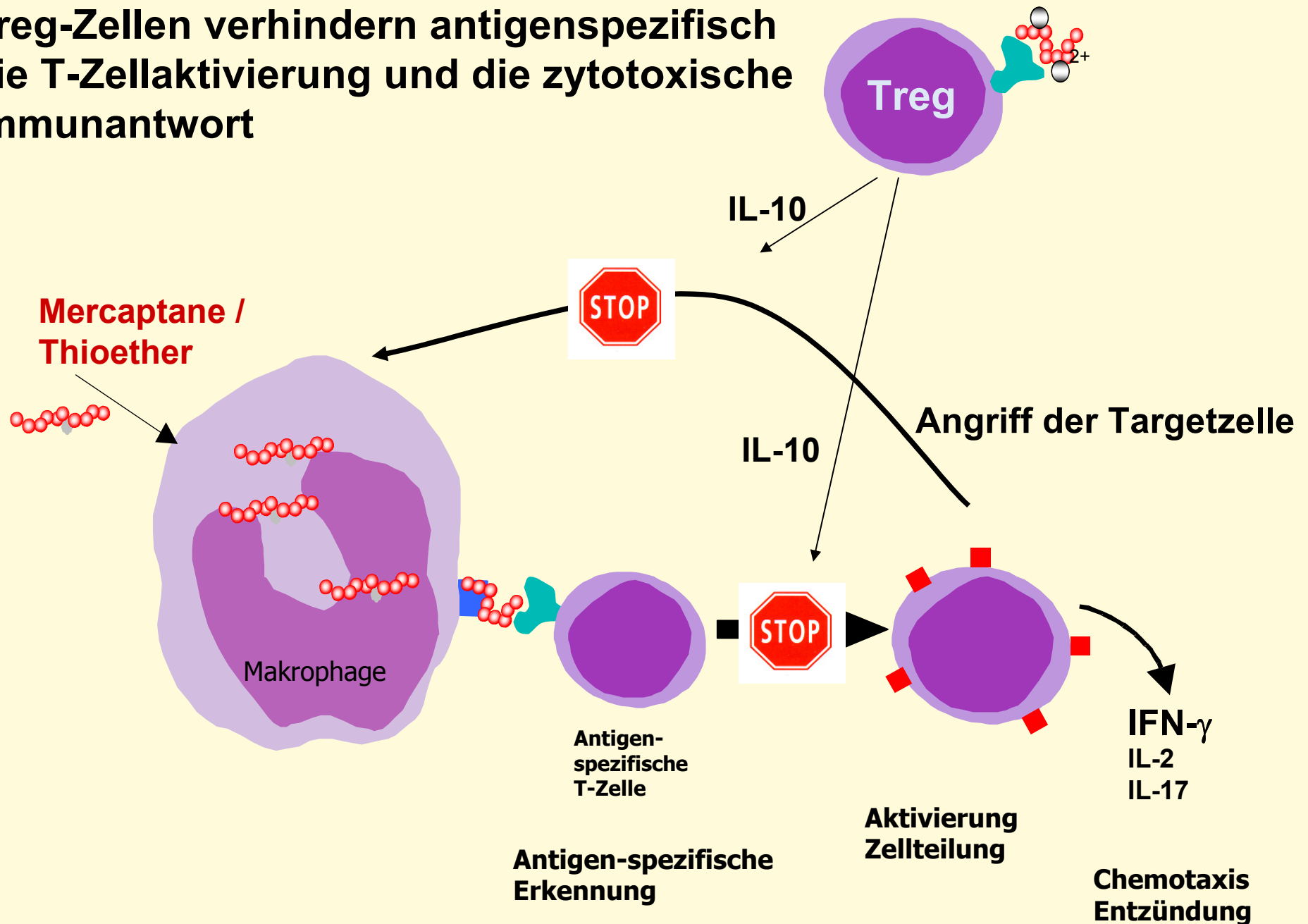
Mercaptane/Thioether (bei Sensibilisierung)



Bedeutung bei fortgesetztem Kontakt ?

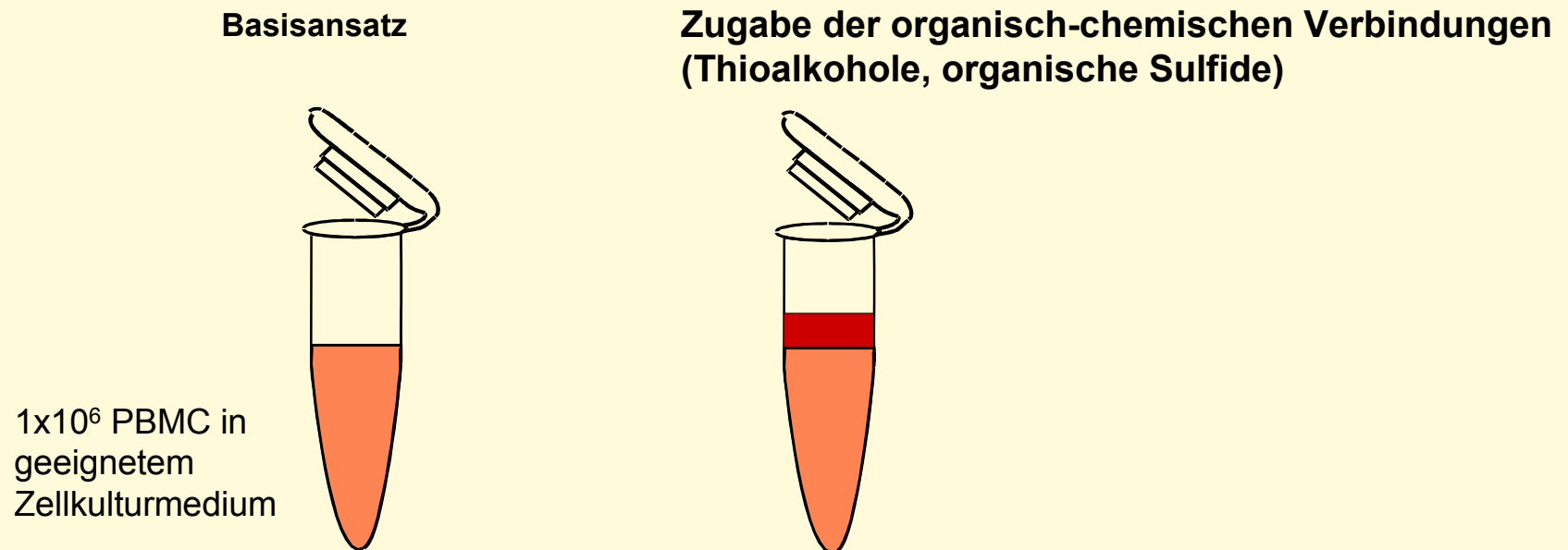


Treg-Zellen verhindern antigenspezifisch die T-Zellaktivierung und die zytotoxische Immunantwort



Was wird gemacht beim Mercaptane/Thioether-Test

1. Isolation von PBMC aus Heparinblut
2. Priming der Immunzellen über Zytokinzusatz
3. Ansatz von Basal- und Stimulationsansätzen

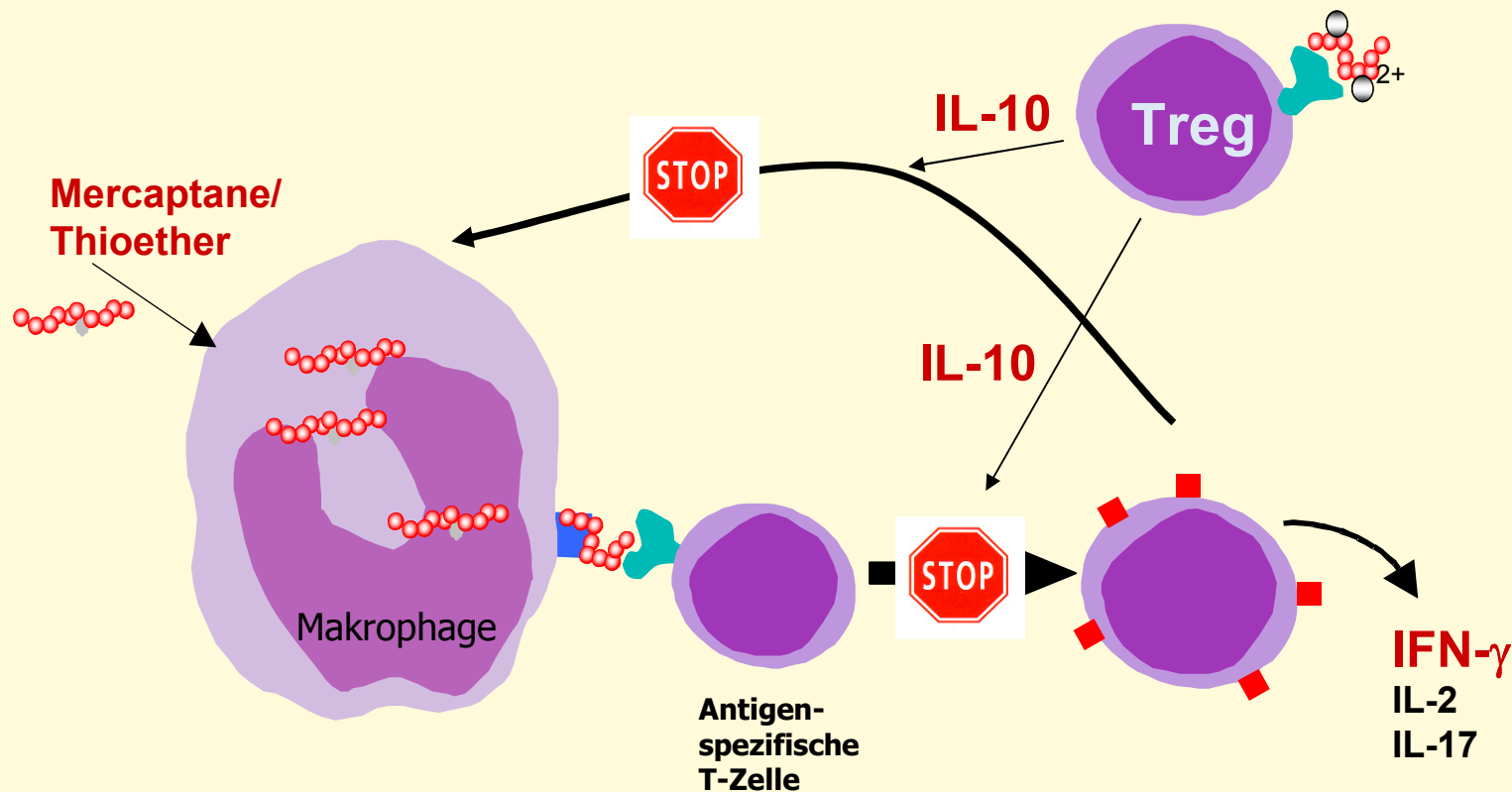


4. Mischung und Inkubation für bei 37 °C für 24 h
5. Zentrifugation
6. Analyse von IFN- γ und IL-10 im Überstand
7. Ergebnisermittlung: Stimulationsansatz abzüglich Basisansatz

Reaktivität Mercaptane/Thioether^{oo}

IFNg-stimuliert	4.5	pg/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	77.9	pg/ml	< 10

Die deutlich erhöhten Zytokinwerte zeigen eine immunologische Sensibilisierung auf die Eiweißzerfallsprodukte Mercaptane und Thioether an. Der signifikante TH1 (IFNg-)-Anteil weist trotz vorhandener Gegenregulation auf ein lokales oder systemisches Entzündungsgeschehen hin, dass bei Belastung durch diese Stoffe unterhalten wird.



Es gibt 4 Befundkonstellationen

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	0.2	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	7.8	pg/ml	< 10
Interpretation			
Kein Hinweis auf eine zelluläre Sensibilisierung auf die getesteten Eiweißabbauprodukte. Somit ist es unwahrscheinlich, dass durch diese Substanzen eine immunologisch bedingte lokale oder systemische Entzündungsreaktion zu begründen ist.			

! Kein sicherer Ausschluss einer Belastung, aber eine Entzündung durch Mercaptane/Thioether ist unwahrscheinlich.

Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	3.2	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	<10.0	pg/ml	< 10
Interpretation			
Der Befund zeigt eine TH1-dominate zelluläre Zytokinantwort auf die Eiweißabbauprodukte Mercaptane und Thioether. Somit kann dieser Befund auf eine damit assoziierte lokale oder systemische Entzündungsreaktion hinweisen.			

! Hinweis auf Belastung und Beweis, dass antigen-spezifische TH1-Zellen vorhanden sind, welche eine Entzündung durch Mercaptane/Thioether bewirken können.

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

Interpretation

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

! Hinweis auf Belastung und Sensibilisierung, fehlende TH1-Zellen sprechen aber gegen einen aktuellen Entzündungsprozess durch Mercaptane/Thioether. Eine Immundysregulation und eine Belastung des Immunsystems liegen aber vor.

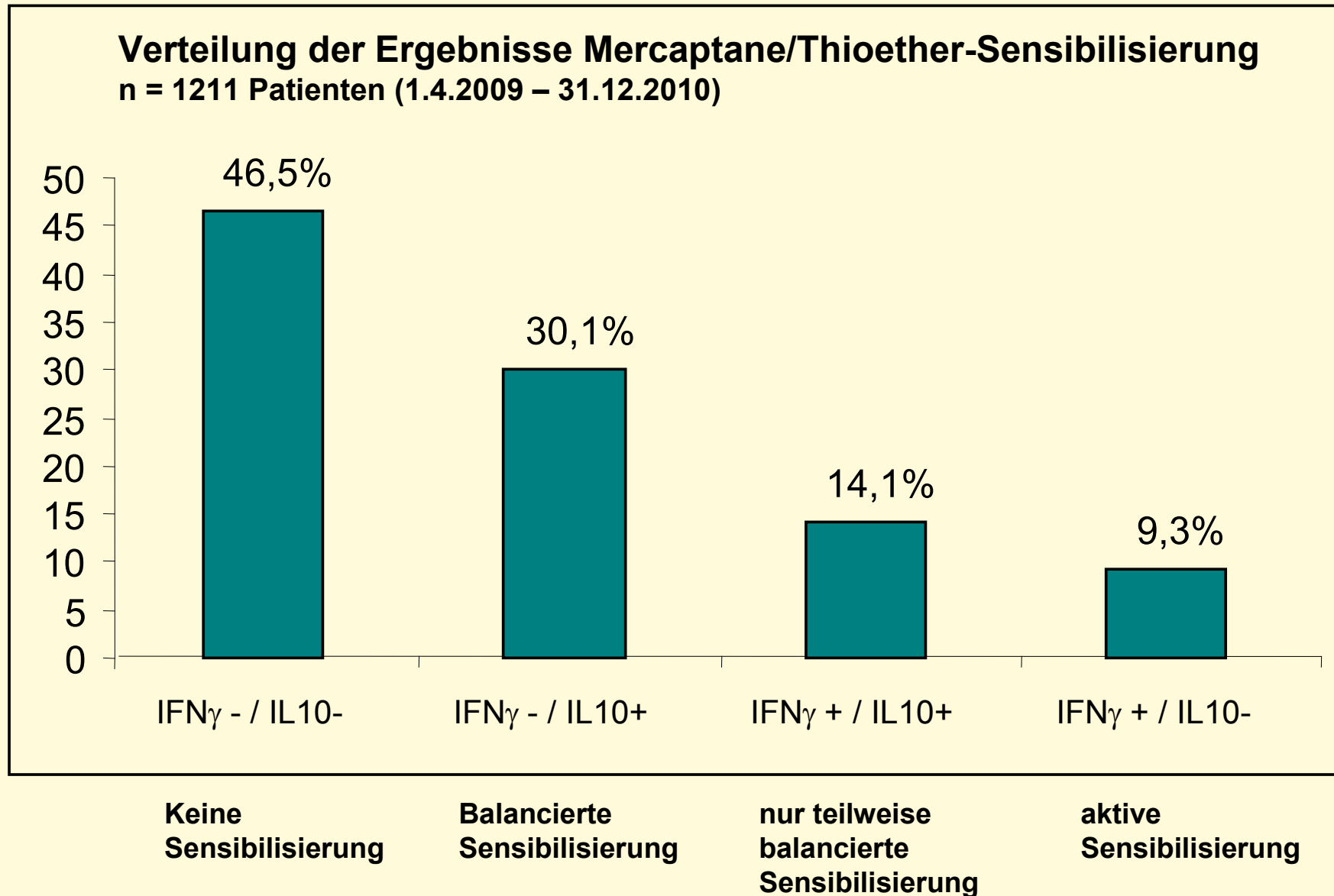
Reaktivität auf Mercaptane/Thioether			
IFNg-stimuliert	2.8	IU/ml	< 0.3
IL10-stimuliert	127.0	pg/ml	< 10

Interpretation

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

! Hinweis auf Belastung und Sensibilisierung, vorhandene TH1-Zellen zeigen, dass ein aktueller Entzündungsprozess vorhanden ist (nur teilweise Gegenregulation).

> 50 % der „Belasteten“ entwickeln eine Sensibilisierung !

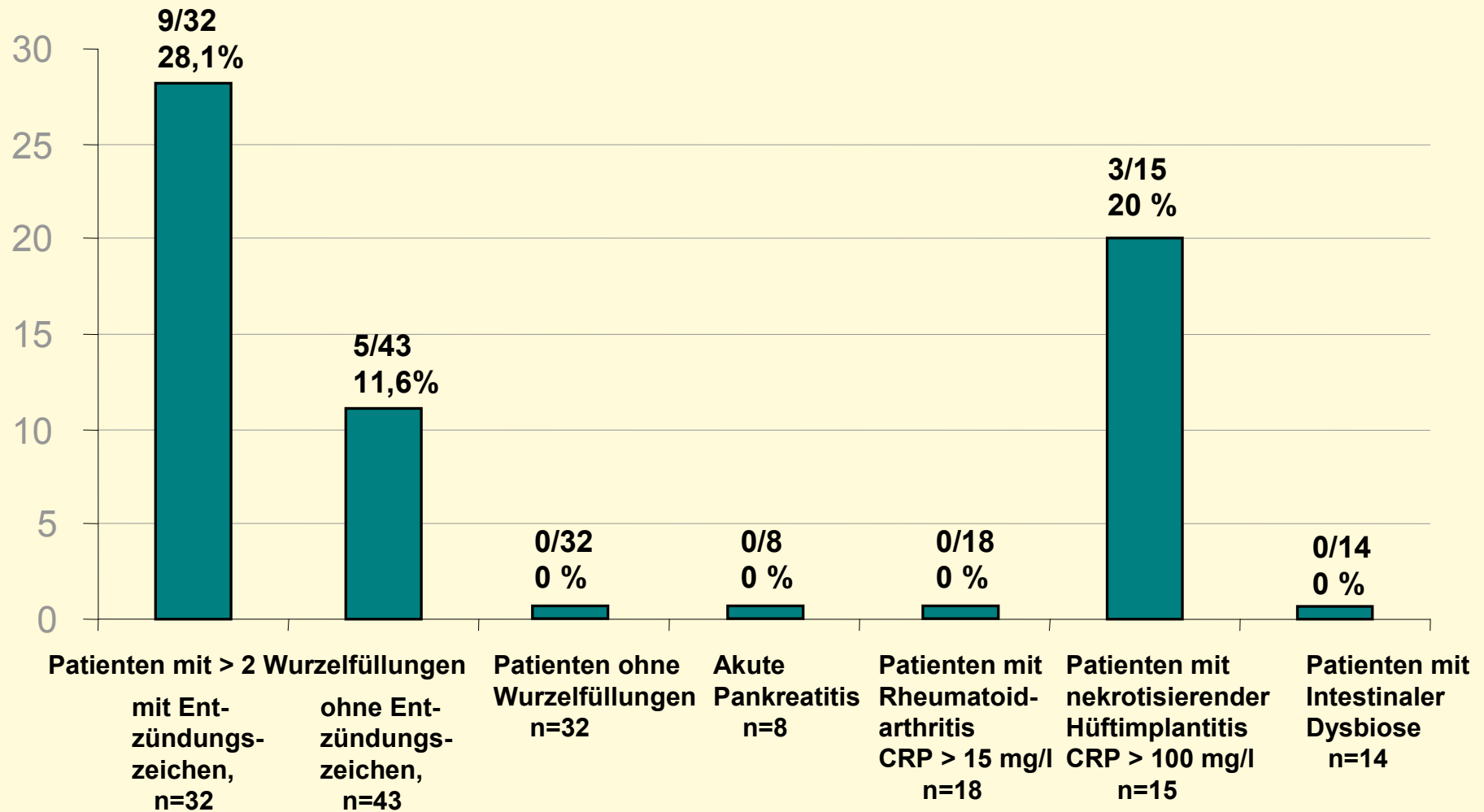


Die entscheidenden offenen Fragen 2010

- 1. Wie oft kommen positive Befunde auch bei Patienten ohne devitale Zähne vor ?**
- 2. Verändert sich der Wert durch Intervention (Revision, Extraktion) ?**

Untersuchungen zur Häufigkeit von Sensibilisierungen auf Mercaptane und Thioether

% positive Reaktionen



Endo-Praxisstudie

Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser
Zahnärztin - Oralchirurgie
Mainz



präsentiert 11. Umweltmedizinische Jahrestagung, Hamburg 2012

Gruppeneinteilung

Gruppe 1 akute Pulpitis (n=15)

Gruppe 2 apicale Parodontitis ohne frühere Wurzelfüllung (n=21)

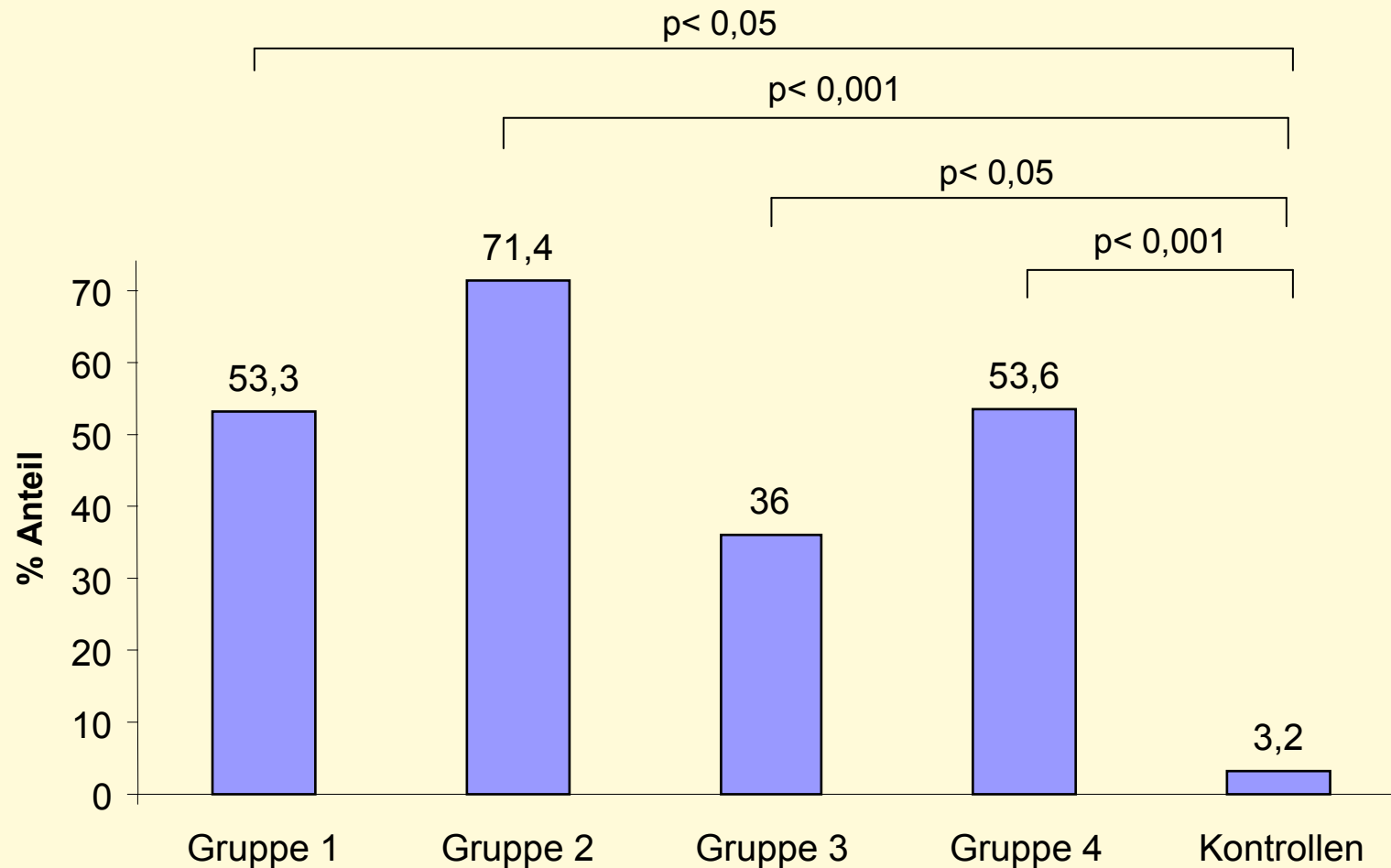
Gruppe 3 klinischer/radiologischer Misserfolg an einen WF-Zahn mit
geplanter Revision (n=25)

Gruppe 4 klinischer/radiologischer Misserfolg an einem WF-Zahn mit
geplanter Extraktion (n=28)

Gruppe 5 Kontrollpatienten mit suffizient gefüllten Kanälen und klinisch
unauffällig seit > 5 Jahren (n=35)

m:w=1:4

Nur 1 Patient in der Kontrollgruppe (3,2 %) zeigte einen positiven Mercaptane/ Thioether-Test vs. 36 % - 71,4 % der Patienten in den 4 Patientengruppen

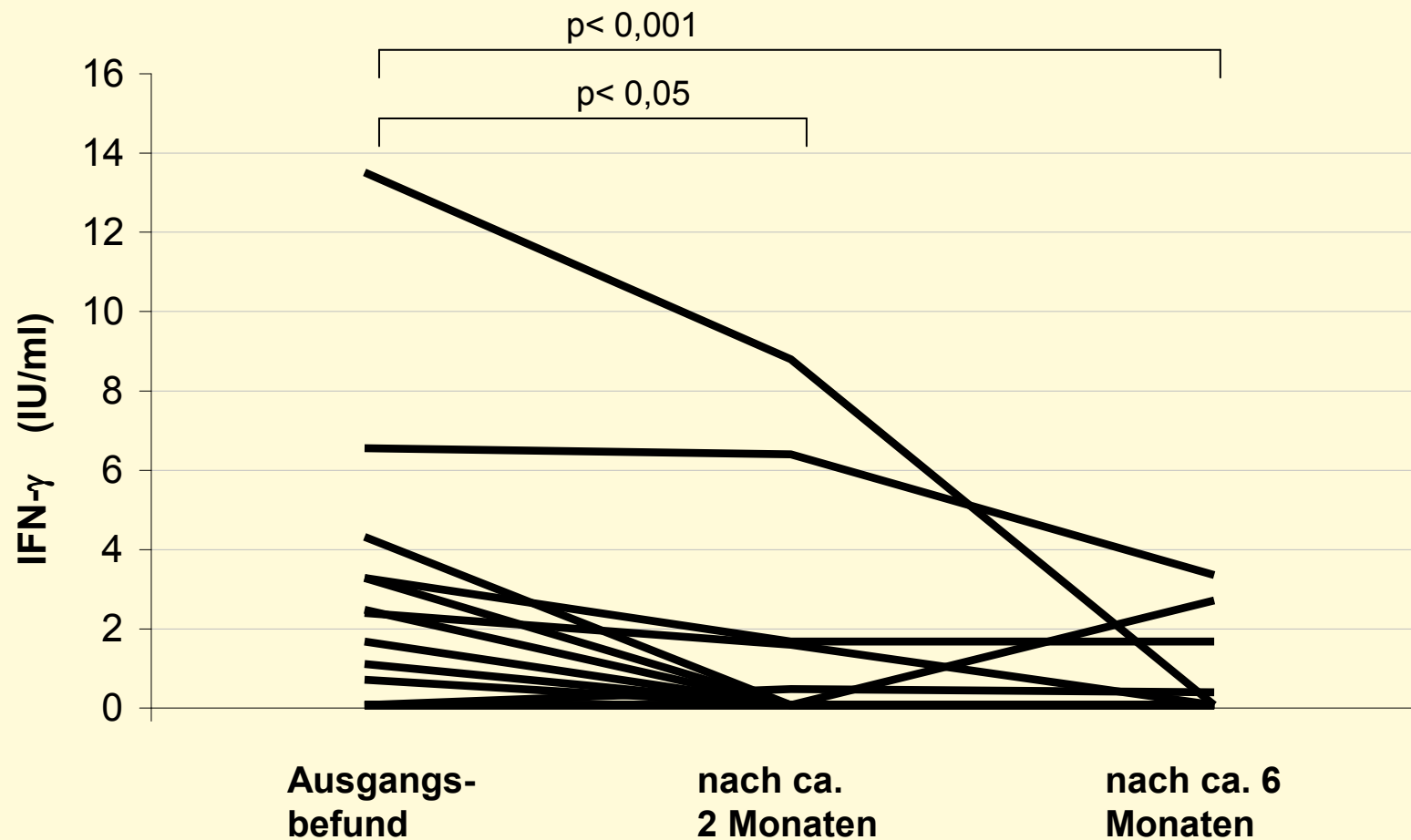


%- Anteil der Patienten mit positivem Mercaptane/Thioether-T. zum ZP1 (IFN γ und/oder IL10)

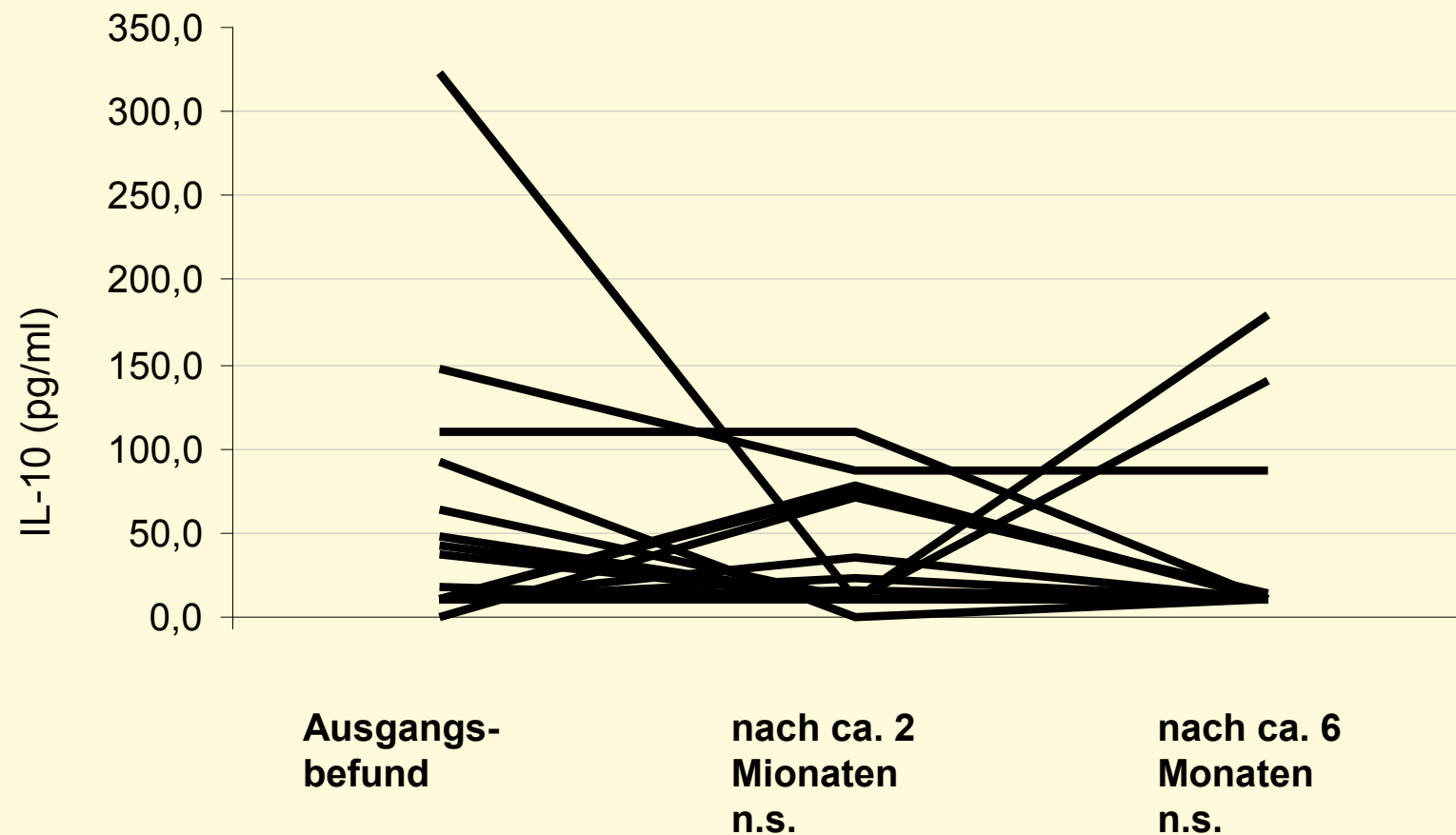
Mann-Whitney U-Test $p < 0,05$

Verlaufsuntersuchungen nach Revision in der Gruppe 2

Signifikanter Abfall von IFN- γ zum Zeitpunkt 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangsbefund



Beim IL-10 ist der Verlauf heterogen, da zum Teil gegenregulatorische Anstiege im Rahmen der Balance-Induktion erklärbar sind.



Ergebnisse der Pilotstudie

1. Bei gesunden Probanden mit einer vor >5 Jahren durchgeführten WB mit klinischer Beschwerdefreiheit und radiologisch suffizient gefüllten und periapical unauffälligem Verhältnissen sind positive Befunde im Mercaptane/Thioether-Test eine Ausnahme.
2. In allen 4 Patientengruppen sind positive Befunde im Mercaptane/Thioether-Test signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.
3. In allen 4 Patientengruppen zeigt sich (tendenziell) ein rückläufiges IFN- γ nach Therapie (Revision oder Extraktion). In Gruppe 2 wird das Signifikanzniveau schon bei den 19 Patienten erreicht !

ABER:

**Endodontisch behandelte Zähne können
für das
Immunsystem auch durch eine
Sensibilisierung auf das
Wurzelfüllmaterial
eine „Belastung“ darstellen**

AH Plus enthält u.a. Epoxidharz, Silikonöl, Calciumwolframat, Zirkoniumoxid

AH26 enthält u.a. Epoxidharz, Silber, Bismutoxid, Titanoxid

Aptal enthält u.a. Perubalsam, Eugenol, Terpentinöl, Kolophonium, Zinkoxid, Siliciumdioxid

Apexit enthält u.a. Paraffinöl, Siliciumdioxid, Kolophonium, Polydimethylsiloxan, Butandioldisalicylat

Endomethasone enthält u.a. Dijodothymol, Bariumsulfat, Hydrocortisonacetat, Zinkoxid

N2 Endodontic Zement enthält u.a. Eugenol, Erdnussöl, Rosenöl, Titanoxid und Paraformaldehyd

Guttapercha enthält u.a. Guttapercha, Kanada-Balsam, Kolophonium, Chloroform

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer [REDACTED]	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang 12.03.2013	Ausgang 18.03.2013	Versicherung IGeL	Kennz. OI/II/III	

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Nativmaterialien** (Heparinblut)

Patient

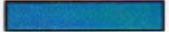
Guttapercha

1:50		SI 1,7
1:250		1,1
1:1000		1,0

AH Plus

1:50		1,0
1:250		1,0
1:1000		1,0

N2 Endodontic

1:50		4,2
1:250		4,2
1:1000		5,7

Kontrollproband

1:50	1,0
1:250	1,0
1:1000	1,0

1:50	1,0
1:250	1,0
1:1000	1,0

1:50	1,0
1:250	1,0
1:1000	1,0

Stimulationsindizes <3 bei einem parallel getesteten gesunden Kontrollprobanden schließen eine unspezifische Aktivierung durch das aufgearbeitete native Material weitestgehend aus.

N2 Endodontic Zement enthält u.a. **Eugenol, Erdnussöl, Rosenöl, Titanoxid und Paraformaldehyd**

Achtung !

Auch Typ I-Sensibilisierungen z.B. auf Eugenol kommen vor

Allergiediagnostik

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

m3 Aspergillus fumigatus	<50	pg/ml	< 200
Allergen 1 (1) N2-Endodontic	384	pg/ml	< 200
Allergen 2 (2) Aptal	379	pg/ml	< 200
Guttapercha	511	pg/ml	< 200

Interpretation

Nachweis einer Typ I-Sensibilisierung auf Guttapercha sowie beide getesteten WF-Materialien (wahrscheinlich Eugenol-Sensibilisierung verantwortlich!).

Wie sicher ist, dass der „Laborwert“ auf devitale Zähne zurückzuführen ist ?

1. Bei Patienten ohne devitale Zähne sind positive Befunde sehr selten !
2. Patienten mit systemischen Entzündungserkrankungen (RA, MS, Mb Crohn) haben nicht häufiger positive Befunde als gesunde Probanden
3. Patienten mit manifester Dysbiose oder Laktoseintoleranz haben nicht häufiger positive Befunde als gesunde Probanden
4. Durch Intervention sehe ich eine Veränderung der Laboranalysen („Intention-to-treat“)

Zusammenfassung

Die Dentinkanälchen devitaler Zähne sind Quelle der flüchtigen Schwefelwasserstoffverbindungen Mercaptane und Thioether

Mercaptane und Thioether können toxische und immunologische Effekte auslösen

Die Immunreaktion auf Methylmercaptan und Thioether zeigt an, ob und wie diese Substanzen eine Immunaktivierung auslösen.

IFN- γ $\uparrow$ - chronifizierte TH1-Immunantwort

IL-10 $\uparrow$ - TH2-Immunantwort / Störung regulärer TH1-Immunreaktionen

Allergien auf Inhalte von Wurzelfüllmaterialien sollten ausgeschlossen werden.