



Entzündungs- und Allergiepotezial endodontischer Materialien

Möglichkeiten der Labordiagnostik

Lokale Entzündungen im Mund-Kieferbereich bleiben oft lange Zeit unerkant. Das liegt nicht nur an der ungenügenden Darstellung in konventionellen Röntgenbildern, sondern auch an den Besonderheiten des Immunsystems in der Mundhöhlen- und Kieferregion. Die Mundhöhle hat zwar aufgrund der prädestinierten Lage als Haupteintrittspforte für Fremddantigene eine ausgeprägte immunologische Kontrollfunktion (große regionale Lymphknotenansammlungen), zeigt aber lokal eine geringe inflammatorische Potenz. Entzündungsläsionen v. a. an den Zahnwurzeln aber auch im Kieferknochen bleiben daher oft lange Zeit schmerzfrei, sind mit eher geringen Schwellungen assoziiert, werden durch Granulationsgewebe räumlich begrenzt und zumindest teilweise abgekapselt. Derartige, oft lange Zeit tolerierte, Entzündungsläsionen können am vitalen Zahn entstehen, häufiger sind sie jedoch an oder in der Nähe devitaler Zähne zu finden, denn in totem Gewebe laufen keine geregelten immunologischen Abwehrmechanismen ab. Zudem stellt der devitale Zahn selbst die Quelle der entzündungsauslösenden Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte dar. Die Tatsache, dass die Entzündungsherde für den Patienten schmerzfrei und tolerabel sind, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch diese Entzündungsherde Quelle und Trigger einer latenten systemischen Entzündung sein können. In diesem Zusammenhang spricht man meist von „silent inflammation“. Die immer wieder kritisch geführten Diskussionen über „Herderkrankungen“ müssen insofern unter einem neuen Gesichtspunkt betrachtet werden.

Pathomechanismen der Zahnherdentzündung

1. Entzündung durch Methylmercaptane und Thioetherverbindungen

Selbst mit perfekten Methoden der Wurzelkanalaufbereitung sowie modernsten Reinigungs-, Desinfektions- und Füllungskonzepten gelingt es nicht, organisches Gewebe und Mikroorganismen vollständig aus dem Wurzelkanal zu entfernen. Somit entstehen durch Einwirkung von persistent residierenden anaeroben Bakterien, wie *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* oder *Treponema denticola* zwangsläufig Schwefelwasserstoffverbindungen (Methylmercaptane und Thioetherverbindungen, z. B. Dimethylsulfide und Diethylsulfide). Die Toxizität dieser Produkte ist seit mehr als 30 Jahren bekannt. Allerdings können allein toxische Effekte in der Regel nicht die beschriebenen lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen und die individuell unterschiedliche Beschwerdesymptomatik der Patienten erklären.

Methylmercaptane und Thioetherverbindungen können als modifizierte und für das Immunsystem fremde Eiweißabbauprodukte neben den toxischen Effekten auch Immunreaktionen auslösen oder verstärken¹. Bei diesen immunologischen Reaktionen besteht im Gegensatz zu den toxikologischen Reaktionen keine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung, sondern eine individuell geprägte Empfindlichkeit (auch auf geringste Mengen), die allerdings durch andere Entzündungsprozesse oder gestörte Regulationsmechanismen (Immuntoleranz) verstärkt werden können.

dungsprozesse oder gestörte Regulationsmechanismen (Immuntoleranz) verstärkt werden können.

Nachweis der Immunreaktion auf Mercaptane und Thioether mittels Effektorzelltypisierung

Die kausale Bedeutung eines lokalen Zahnherdes für systemische Erkrankungen („Fernherdwirkung“) lässt sich im individuellen Fall nicht beweisen. Labordiagnostisch gibt es aber die Möglichkeit nachzuweisen, ob bei einem Patienten mit lokalen Entzündungen eine davon ausgehende systemische Entzündungsreaktion stattfindet. Die Effektorzelltypisierung auf Mercaptane und Thioether zeigt anhand des in vitro antigenspezifisch stimulierten Zytokinmusters an, ob zum aktuellen Zeitpunkt im peripheren Blut eine Immunreaktion gegen diese Substanzen stattfindet. Positive Werte für IFN-gamma (IFN- γ) zeigen, dass TH1-Effektorzellen beteiligt sind, wohingegen eine isoliert positive IL-10-Antwort auf eine antientzündliche Gegenreaktion hinweist (Abb. 1). Letztlich spricht aber jeder positive Befund für eine immunologische Sensibilisierung bei einer persistierenden Belas-

Anmerkung der Redaktion: Der devitale Zahn als Ausgangspunkt sogenannter „Herderkrankungen“ wurde unter Zahnärzten zu Recht immer wieder kontrovers diskutiert. Dieser Beitrag soll neue Anregungen aus immunologischer Sicht geben und Möglichkeiten der Labordiagnostik aufzeigen.

tung mit Mercaptan- und Thioetherverbindungen. Dass diese Belastung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus dem Zahn-Kieferbereich herrührt, wird durch die Tatsache begründet, dass an keinem anderen Ort des menschlichen Organismus eine Gewebe- bzw. Knochenfäulnis unbemerkt bleibt.

In einer prospektiven Studie konnte die Spezifität des Labortests für diese Fragestellung belegt werden². Positive Ergebnisse zeigten sich bis auf eine Ausnahme ausschließlich in der Patientengruppe mit devitalen Zähnen und radiologischen/klinischen Auffälligkeiten (n = 73) und nicht in der Gruppe der Kontrollprobanden (n = 31). Die Normalwerte in der Kontrollgruppe schließen auch aus, dass aus dem Darm herrührende Mercaptan- und Thioetherverbindungen Einfluss auf das Laborergebnis haben. Um zu belegen, dass die Elimination des lokalen Entzündungsherds den Laborwert beeinflusst, wurden die Untersuchungen um eine Interventionsstudie erweitert. Zur Prüfung der Hypothese, dass das Entfernen der Quelle der Schwefelverbindungen die Zytokinproduktion im Mercaptan-Thioether-Test reduziert, wurde der Test ca. 6 Monate nach der Zahnextraktion oder der erneuten endodontischen Behandlung des Wurzelkanals wiederholt. Sowohl die Revision als auch die Extraktion reduzierten signifikant die Häufigkeit positiver Mercaptan-Thioether-Testergebnisse. In der Kontrollgruppe blieben die Ergebnisse des Mercaptan-Thioether-Tests unverändert unauffällig zum zweiten Zeitpunkt.

2. Allergische Immunreaktionen auf Bestandteile von Wurzelfüllmaterialien

Verwendete Werkstoffe zur Wurzelkanalfüllung dienen dem Zweck, den aufbereiteten Wurzelkanal dicht zu verschließen, um eine Infektion bzw. Reinfektion zu vermeiden. Als Werkstoffe

IMD Labor Berlin-Potsdam		Ärztlicher Befundbericht	
Eingang	18.06.2017	Ausgang	17.06.2017
Patient		Geburtsdatum	
Untersuchung		Ergebnis	Einheit
Reaktivität Mercaptane/Thioether			
IFN- γ stimuliert	8,6	pg/ml	< 0,2
IL-10 stimuliert	< 10	pg/ml	< 10
Der immunologische Befund zeigt eine TH1-dominante Zytokinantwort auf die Eiweißzerfallsprodukte Mercaptane und Thioether. Bei entsprechender klinischer Symptomatik weist dieses Ergebnis auf ein lokales oder systemisches Entzündungsgeschehen hin, das bei Belastung unterhalten wird.			

Abb. 1 Die an isolierten peripheren Blutzellen eines Patienten nachgewiesene erhöhte Zytokin-Ausschüttung (hier IFN- γ) nach Mercaptan- und Thioetherstimulation spricht für eine immunologische Sensibilisierung bei einer persistierenden Belastung. Der deutlich positive Befund für IFN- γ zeigt, dass TH1-Effektorzellen beteiligt sind.

zur Wurzelbehandlung dienen Stifte (v. a. Guttaperchastifte) und Sealer. Die Sealer werden entsprechend ihrer Zusammensetzung in verschiedene Gruppen

unterteilt: Zinkoxid-Eugenolpräparate, Polyketonpräparate, Epoxy-Kunststoffe, Glasionomermemente und Calciumhydroxidpräparate.

IMD Labor Berlin-Potsdam		Ärztlicher Befundbericht	
Eingang	18.06.2017	Ausgang	17.06.2017
Patient		Geburtsdatum	
Lymphozytentransformationstest Wurzelfüllmaterial			
	SI		SI
Rohguttapercha	1,1	Silber	1,0
Perubalsam	1,2	Paraformaldehyd	7,4
Eugenol	1,1	Triethanolamin	1,0
PDMS	1,1	Kolophonium	1,0
Bisphenol A	1,0	Terpentinöl	1,0
Epichlorhydrin	1,0	Silikonöl	1,1
Bismutoxid	1,0	Erdnussöl	5,3
Leerwert (Negativkontrolle)	1540	(Normalwert < 4000 cpm)	
Positivkontrolle (Antigen)	22303 cpm	14,5	
Mitogenkontrolle (PWM)	110063 cpm	71,5	
Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.			

Abb. 2 Der Befund des Lymphozytentransformationstests zeigt eine Typ IV-allergische Sensibilisierung auf Erdnussöl und Paraformaldehyd. In einigen häufig verwendeten Sealern sind diese Allergene enthalten. Zur Wahrung der Firmenneutralität werden hier keine Namen von Präparaten genannt. Die Inhalte sind prinzipiell dem Sicherheitsdatenblatt oder den Angaben der Hersteller zu entnehmen.



Die am häufigsten verwendeten Wurzelfüllmaterialien enthalten zum Teil potente allergene Substanzen. Neben Guttapercha sind hier u. a. Perubalsam, Eugenol, Polydimethylsiloxan, Silikonöl, Bismutoxid, Silber, Terpentinöl, Kolophonium, Triethanolamin, Erdnussöl, Paraformaldehyd, Bisphenol A und Epichlorhydrin zu nennen. Die exakten Inhaltsstoffe einzelner Produkte müssen den Sicherheitsdatenblättern oder den Produktinformationen entnommen werden.

Welche Bedeutung haben die im Labor nachgewiesenen Sensibilisierungen?

Der Nachweis von allergischen Sensibilisierungen auf Zahnersatzmaterialien erfolgt im Labor mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT) für die Typ IV-Allergie (Abb. 2) und dem Basophilen-Degranulationstest für die, allerdings seltener auftretende, Typ I-Allergie. Hauttests sind hier ungeeignet, weil:

- es sich um systemische Sensibilisierungen handelt und nicht um Kontaktallergien der Haut.
- ein Hautkontakt selbst zur Allergisierung führen könnte, die bei dem betreffenden Test noch nicht erfasst werden würde.
- sich in vivo-Testungen von Substanzen verbieten, sofern diese nicht explizit für die Hauttestung zugelassen sind.

Obwohl das sensibilisierende Potenzial von Guttapercha und den verschiedensten Sealern in Tierversuchen nachgewiesen werden konnte, ist die klinische Bedeutung beim Menschen bisher wenig untersucht und kaum beachtet. Da eine lokale Entzündung häufig nicht mit dem eingebrachten Material in Verbindung

gebracht wird, gab es bisher keinen öffentlichen Druck, klinische Studien auf diesem Gebiet durchzuführen. Insofern beschränkt sich die Literatur auf die Darstellung von Kasuistiken.

Differenzierte Beurteilung nachgewiesener allergischer Sensibilisierungen Präventive Untersuchungen:

- Hier sollten nachgewiesene allergische Sensibilisierungen immer dazu führen, dass ein Material nicht verwendet wird, wenn das betreffende Allergen enthalten ist.

Kurative Untersuchungen:

- Hier muss abgewogen werden, ob ein Material entfernt werden muss. Der Allergietest allein kann zwar die Sensibilisierung zeigen, nicht aber, ob diese auch aktuell eine Entzündung verursacht. Entscheidend dabei ist die klinische Symptomatik und die Anamnese, keinesfalls ein positives Allergietestergebnis allein. Andere Expositionsquellen für das betreffende Allergen sind primär oder gleichzeitig zu eliminieren.

Bei der Allergietestung auf Guttapercha wird natürliches Rohguttapercha verwendet. Vor allem bei präventiven Fragestellungen kann es sinnvoll sein, das spezifisch zur Verwendung anstehende Guttaperchapräparat (auch Stifte) im LTT als Nativmaterial zu testen, da z. B. synthetisch hergestelltes Guttapercha oder verarbeitete natürliche Rohstoffe nicht mehr alle Allergenkomponenten des Rohguttaperchas enthalten müssen. Gleiches gilt für Sealer, deren Deklaration von potentiell auslösenden Inhaltsstoffen auch nicht selten unvollständig oder missverständlich zu sein scheint.

Literatur

1. Ratkay LG, Waterfield JD, Tonzetich J. Stimulation of enzyme and cytokine production by methyl mercaptan in human gingival fibroblast and monocyte cell cultures. Arch Oral Biol 1995;40: 337-344.
2. Jacobi-Gresser E et al. Methyl mercaptan and hydrogen sulfide products stimulate proinflammatory cytokines in patients with necrotic pulp tissue and endodontically treated teeth. J Biol Regul and Homeost Agents 2015;29:73-84.



Dr. Sabine Schütt

Institut für Medizinische Diagnostik, Berlin

E-Mail: s.schuett@imd-berlin.de



Dr. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik, Berlin

E-Mail: v.baehr@imd-berlin.de