

Aktivierung der Osteoklasten durch Nahrungsmittelallergien

Ein Kofaktor bei der Entstehung der Parodontitis

Die Parodontitis ist ein immer wiederkehrendes Thema in der Zahnmedizin. Trotz großer medizinischer Fortschritte ist es bislang nicht gelungen, diese Volkskrankung einzudämmen. Was uns mit der Kariesreduktion ganz gut gelungen ist, gilt nicht für die Entzündungen des Zahnhalteapparates. Die Deutsche Mundgesundheitsstudie, eine Untersuchung im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung beschäftigt sich in größeren Abständen mit der Mundgesundheit der Deutschen. Zwar hat sich die Situation insgesamt verbessert, aber trotzdem ist noch weiterer Handlungsbedarf angezeigt. Der Anteil der Erwachsenen mit ei-

ner Parodontalerkrankung ist mit 51 – 64 % immer noch zu hoch. Die demographische Entwicklung kann diese Entwicklung nur bedingt erklären.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Prophylaxe-Pioniere Axelsson und Lindhe in den 1970er Jahren besteht kein Zweifel mehr darüber, dass bakterielle Zahnbeläge (Plaque/Biofilm) an der Entstehung von Parodontitis beteiligt sind. Zahnstein und daraus resultierend Konkremete an der Wurzeloberfläche dienen den Keimen als „Rutschbahn“ in die Tiefe des Zahnhalteapparates. Trotz aller Bemühungen zur Keimreduktion

ist es allerdings auch evident, dass sich Knochenabbau und tiefe Taschen auch ohne Keimbesiedlung bilden können. Offenbar gibt es auch andere Mechanismen, welche den Knochenabbau induzieren.

Die Rolle des Immunsystems

Unter den Parodontologen herrscht Einigkeit darüber, dass die Infektion der Zahnfleischtaschen eine Immunkaskade in Gang setzt, in deren Verlauf es zur Aktivierung der Osteoklasten durch Zytokine und zum Knochenabbau kommen kann. Dabei ist aber auch zu berücksichtigen, dass innerhalb der Mundschleimhaut mehr toleranzinduzierende regulative T-Zellen zu finden sind als anderswo im Körper. Reaktionen des Immunsystems, vor allem im Bereich der T-Zell/Makrophagen-Reaktionen sind immer systemisch wirksam, deshalb ist es auch denkbar, dass Immunreaktionen von anderen Orten des Körpers Einwirkungen auf den Knochenstoffwechsel des oralen Systems haben.

Die Rolle des darmassoziierten Immunsystems (Peyer-Plaques)

Was liegt näher als sich mit dem Darm zu beschäftigen, denn hier liegt ca. 80 % unserer Immunfunktion. Schon in der TCM wird ge-

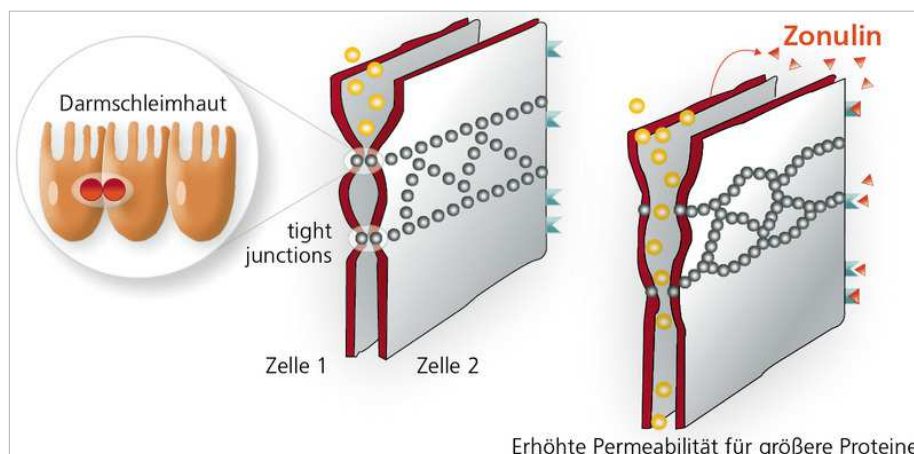


Abb.1: Tight Junctions verknüpfen die Zellen der Darmschleimhaut und kontrollieren den Zellein- und Ausstrom.
Quelle: IMD-Berlin

lehrt, dass Darm und Mund sich wie Spiegelbilder zu einander verhalten. Dieses Wissen entstand aber ohne dass die pathophysiologischen Hintergründe dieser Beziehung klar waren.

Die Darmschleimhaut (GALT – Gut associated lymphoid tissue) ist ein komplexes System. Es stellt den Übergang zwischen Innen und Außen dar, denn der Körper kontrolliert hier sehr genau, was die Grenzfläche passieren darf. Zum Schutz gegenüber allem, was von außen kommt, sind die Epithelzellen der Schleimhaut sehr dicht miteinander verknüpft. Diese Verknüpfung geschieht durch die Tight Junctions. Das sind schmale Bänder aus Membranproteinen, welche die Verbindung der Epithelzellen der Darmschleimhaut untereinander herstellen (► Abb. 1). Sie verschließen den Zellzwischenraum und bilden somit eine Diffusionsbarriere. Diese kontrolliert den Fluss von gelösten Aminosäuren, Zuckern und Fettsäuren, aber auch von Nahrungsmittelproteinen.

An der pathophysiologischen Regulation der Tight Junctions sind zahlreiche Substanzen beteiligt: sekretorisches IgA, Enzyme, Neuropeptide, Neurotransmitter, Peptide aus der Nahrung, Lektine, Hefen, aerobe und anaerobe Bakterien, Parasiten, proinflammatorische Zytokine, freie Radikale und eine Dysfunktion der regulatorischen T-Zellen.

Die Makrophagen, welche als antigenpräsentierende Zellen den Anfang der spezifischen Immunabwehr bilden, sind sehr nah an den Epithelzellen positioniert und durchstoßen mit langen Fortsätzen die interzellulären Verbindungen, um im Darmlumen nach potentiellen Antigenen zu suchen, um sie den T-Zellen zu präsentieren.

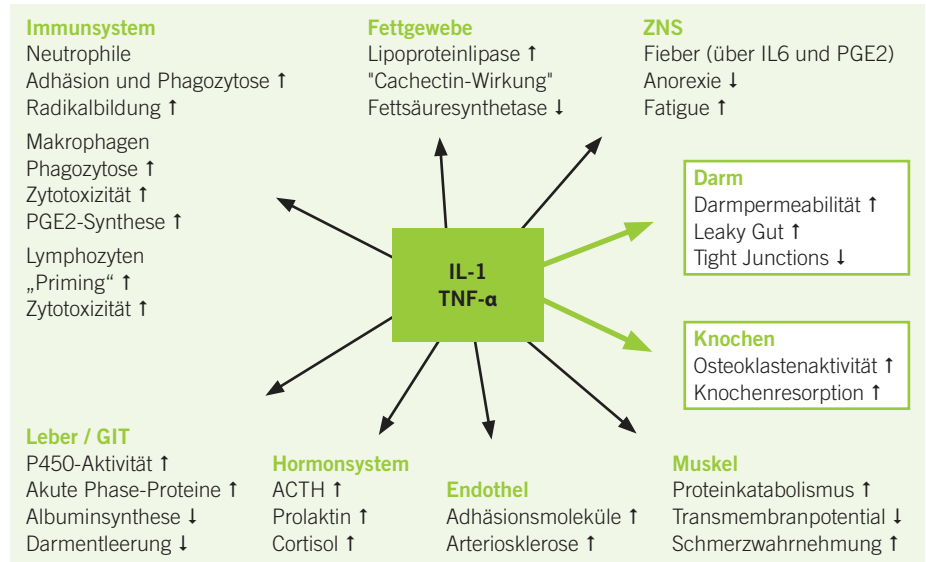


Abb. 2: Der Knochenabbau beginnt

Einfluss der Zytokine TNF α und IL1

Um die Wirkung des Immunsystems auf den Knochenstoffwechsel darstellen zu können muss man sich primär das Zusammenspiel der Makrophagen (oder auch dendritischen Zellen, wie sie heißen, wenn sie im Gewebe stationiert sind) und der Lymphozyten vor Augen führen. Die Aufgabe der Makrophagen ist es, durch Aufnahme von Antigenmaterial und Präsentation von dessen Bruchstücken auf der Zelloberfläche diese im Blut patrollierenden T-Lymphozyten anzubieten.

T-Lymphozyten besitzen an ihrer Oberfläche ca. 10⁹ Rezeptoren verschiedenster räumlicher Struktur, um so auf eine Vielzahl von Allergenen reagieren zu können. Kommt es zum Andocken des präsentierten Allergens an den Rezeptor der T-Zelle, resultiert daraus eine Aktivierung des der T-Zelle im Sinne

der Typ-IV-Allergie und es werden eine ganze Reihe von Zytokinen ausgeschüttet, die verschiedenste Wirkungen entfalten. Diese steuern mannigfaltige physiologische Prozesse.

Eine zentrale Rolle spielen dabei die Makrophagenzytokine TNF α und IL1, denn diese entfalten eine große Wirkung auf den Körper, zu denen auch die Aktivierung der Osteoklasten gehört, die den Knochenabbau fördern (► Abb. 2).

Über die Wirkung von TNF α gibt es in der Literatur vielfältige Hinweise. Schon 2001 wiesen Zhang et al. auf den Zusammenhang von TNF α mit der Osteoklastenaktivität hin. Verschiedene andere Studien konnten diesen Nachweis wiederholen. So wurde auch 2008 von Schulz et al. auf die Bedeutung von TNF α und chronischer Parodontitis hingewiesen.

Ärztlicher Befundbericht							
Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236				
Eingang 05.02.2014	Ausgang 12.02.2014	Versicherung	IgeL	Kennz. OI/II/III			
Untersuchung / Material: Lymphozytentransformationstest Nahrungsmittel Top25 (Heparinblut)							
				SI	SI		
Kuhmilch				7,2	Kabeljau		6,8
Hühnerei				1,0	Thunfisch		1,0
Weizen				4,2	Rindfleisch		4,0
Roggen				1,0	Schweinefleisch		1,0
Mais				1,0	Hühnerfleisch		1,0
Dinkel				9,0	Paprika		1,0
Karotte				5,7	Soja		1,0
Kartoffel				1,0	Haselnuss		4,5
Sellerie				1,0	Erdnuss		2,9
Spinat				1,0	Bäckerhefe		2,7
Tomate				1,1	Kaffeebohne		1,0
Apfel				4,6			
Pfirsich				1,7			
Apfelsine				13,1			
Kiwi				1,0			
Positivkontrolle (Antigen)	67568 cpm	22,5					
Mitogenkontrolle (PWM)	45047 cpm	15,0	Leerwert (Negativkontrolle)	(Normalwert < 4000 cpm)			

Abb. 3: Lymphozytentransformationstest auf die 25 wichtigsten Lebensmittel.

Molekulardiagnostik / Genetik		
Zytokinpolymorphismen Profil	Grad 2	
IL1A -889:	Genotyp CT	
IL1B +3953:	Genotyp CT	
IL1RA +2018:	Genotyp TT	
TNFα -308:	Genotyp GG	

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion des entzündungsfördernden Zytokin IL1 bei einer normalen TNFα- und IL1-Rezeptorantagonist-Produktion.
Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine mittelgradig erhöhte Entzündungsaktivität (GRAD 2).

Abb. 4: Diagnostik der Entzündungsgenetik

Den Zusammenhang zwischen TNFα, Darmgesundheit und Knochenabbau wurde 2016 von Iqbal et. al mit ihren Experimenten mit keimfreien Mäusen erbracht. Die Verbindung zur Ernährung gelang bereits 2013 mit der Arbeit von Ambroszkiewicz. Dort konnte nachgewiesen werden, dass bei Probanden mit Kuhmilchallergie die TNFα/RANKL abhängige Knochenabbauvorgänge beschleunigt werden.

Diese Vorgänge spielen sich langsam beginnend im Sinne einer „Silent Inflammation“ ab. Dies bedeutet, dass sie unterhalb einer Akutschwelle laufen und vom Patienten nicht unbedingt bemerkt werden. Es braucht mitunter Jahre, bis Symptome auftreten. Bezüglich der Vorgänge im

Darm bedeutet dies, dass am Anfang die Reaktionen noch gemäßigt ablaufen, es aber schon langsam durch das TNFα zu Auflösungserscheinungen der Tight Junction im Darm kommt. Anfangs hält sich der Schaden noch in Grenzen, aber mit Fortlaufen der allergischen Reaktion auf ein oder mehrere Lebensmittel beginnt die Grenzschicht des Darmepithels sich aufzulösen und wir bekommen ein sogenanntes Leaky-Gut-Syndrom, d. h. einen durchlässigen Darm. Labortechnisch lässt sich dies durch das Auftreten von Zonulin im Blut nachweisen.

Gleichzeitig vollzieht sich eine Veränderung im Knochen des Alveolarfortsatzes, wo aktivierte Osteoklasten einen Knochenabbau begünstigen. Dieser kann zusammen mit der zusätzlichen Keimbeseidlung und die Reaktion darauf zu einem permanenten Knochen-schwund führen. Nahrungsmittelunverträglichkeiten äußern sich dabei hauptsächlich in horizontalem Knochenabbau.

Der Booster: Die Entzündungsgenetik

In diesem Geschehen spielt die Entzündungsgenetik eine noch zusätzlich entscheidende Rolle. Die Ablesung zur Produktion der Entzündungszytokine erfolgt nämlich an verschiedenen Genloci, wo festgelegt wird, wie viel bei einem entsprechenden Reiz von den Zytokinen TNFα, IL1 oder auch des hemmenden Zytokin TNFα-Re-

zeptorantagonist produziert wird. Ein harmonisches Zusammenspiel ist entscheidend für eine geregelte Immunantwort und ist ein regelrechter Balanceakt für das Immunsystem.

Die Entzündungsgenetik wird in den Graden 0 – 4 dargestellt. 0 = Low-Responder, 4 = High-Responder und die Zwischenstufen. Alle Prozesse von Nahrungsmittel-induzierten Knochenabbauvorgängen finden sich bei den Graden 2 – 4. Somit kann die Entzündungsgenetik als Marker für ein Parodontitis-Risiko angesehen werden.

Diagnostik

Die Diagnostik von Typ-IV-Nahrungsmittel-unverträglichkeiten geschieht über den Lymphozytentransformationstest (LTT). Die IgG-Test für Nahrungsmittel sind hierzu nur bedingt geeignet. Sie können zwar helfen, die Hintergründe für ein Leaky-Gut-Syndrom zusätzlich zu beleuchten, können aber die TNFα-Aktivierung nicht erklären, welche wichtig für die Erklärung einer Parodontitis ist. In unserer Praxis geschieht dies durch den LTT „Top 25 Nahrungsmittel“ vom IMD Berlin, wo die 25 am häufigsten getesteten Nahrungsmittel erfasst werden. Dort kann auch die Entzündungsgenetik mit erfasst werden (► Abb. 3 und 4).

Differentialdiagnostik

Wichtig ist es, den nahrungsmittelinduzierten Knochenabbau differentialdiagnostisch von einer fehlenden Schleimhautimmunität abzugrenzen. Knochenabbauvorgänge kommen bei Patienten mit Entzündungsgrad 0 – 1 vor, allerdings liegt dann meistens ein Defizit in der primären Abwehr von Keimen in der Schleimhaut vor. Dies sollte dann zusätzlich abgeklärt werden. Dabei werden das sekretorische IgA, das mannosebindende Lektin MBL und die Phagozytosefähigkeit der Granulozyten untersucht.

Therapeutische Konsequenzen

Die Therapie erfolgt natürlich streng nach den Regeln der Parodontologie, d. h. Kürettage, Konkremententfernung und Rootplanung sowie Reduktion der Granulationsgewebe. Parallel sollte aber eine Reduktion oder Vermeidung der Nahrungsmittel-Trigger angestrebt werden und in der Zukunft möglichst beibehalten werden. Eine langfristige Gesunderhaltung der parodontalen Gewebe ist damit gewährleistet.

Zusammenfassung

Die Erfassung von Nahrungsmittelallergien erweist sich als ein wirksames Standbein bei der Parodontitis-Therapie. Nahrungsmittel können über eine Makrophagen-T-Zell-Reaktion in der Mucosa (Peyer'sche Plaques) zur Ausschüttung von TNF α und IL1 führen, welche eine Aktivierung der Osteoklasten bewirken. Diese sind systemischer Natur, werden aber am Kieferknochen am ehesten sichtbar.

Zusammen mit einer erhöhten Entzündungsgenetik im Sinne eines inflammatorischen Highresponders kann die Knochenresorption noch deutlicher ausfallen.

Das Aufspüren der Nahrungsmitteltrigger und die entsprechende Nahrungskarenz stellt dann eine zusätzliche Therapieoption dar.

Eine Betrachtung der Darmfunktion und dessen allergische Potenz gehören deshalb zu einer ganzheitlichen Betrachtung der Parodontitis.

Dr. med. dent. Knut Hansen
Kriegsstr. 127
76135 Karlsruhe
www.zplus-karlsruhe.de
info@zplus-karlsruhe.de

Literatur:

- 1] Iqbal J, Yuen T, Sun L, Zaidi M.: *From the gut to the strut: where inflammation reigns, bone abstains.* J Clin Invest. 2016 Jun 1;126(6):2045–8. doi: 10.1172/JCI87430. Epub 2016 Apr 25.
- 2] Schulz et al. (2008): *Genetic markers of tumor necrosis factor alpha in aggressive and chronic periodontitis.* J Clin Periodontol. 35:493–500.
- 3] Schulz et al. (2012): *The importance of genetic variants in TNF α for periodontal disease in a cohort of coronary patients.* J Clin Periodontol. 39(8):699–706.
- 4] Erciyas et al. (2010): *Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis.* Clin Invest Med. 33:85.
- 5] Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y.: *Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways.* J Biol Chem. 2001 Jan 5;276(1):563–8.
- 6] Brendan F. Boyce, M.D. and Lianping Xing, M.D., Ph.D.: *Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling.* Arch Biochem Biophys. 2008 May 15; 473(2): 139–146.

7] Ambroszkiewicz J, Rowicka G, Chęłchowska M, Gajewska J, Strucińska M, Laskowska-Klika T.: *Serum concentrations of sclerostin and bone turnover markers in children with cow's milk allergy. Reduced levels of sclerostin and increased ratio of cytokines RANKL/OPG.* Med Wieku Rozwoj. 2013 Jul-Sep;17(3):246–52.

8] Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Ma TY: *TNF- α modulation of intestinal epithelial tight junction barrier is regulated by ERK1/2 activation of Elk-1.* Am J Pathol. 2013 Dec;183(6):1871–1884.

9] TY Ma et al: *TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Mar;286(3):G367–76.

10] W. Cui L, L.X., Li, C.M. Sun, Y. Wen, Y. Zhou, Y.L. Dong and P. Liu: *Tumor necrosis factor alpha increases epithelial barrier permeability by disrupting tight junctions in Caco-2 cells.* Braz J Med Biol Res. 2010 Apr;43(4):330–7.

Keywords: Parodontitis, Osteoklasten, Nahrungsmittelallergie



Der Autor:

Dr. med. dent.
Knut Hansen:

- Studium der Zahnheilkunde in Münster/Westfalen.

- Niedergelassen in Karlsruhe seit 1989.
- Umfangreiche Weiterbildung im Bereich der ganzheitlichen Zahnmedizin. Qualifiziertes Mitglied der Internationalen Gesellschaft für ganzheitliche Zahnmedizin GZM.
- Curriculum Umweltzahnmedizin 2008.
- Mitglied der Gesellschaft für Umweltzahnmedizin DEGUZ.
- Im Vorstand der medizinischen Gesellschaft für System und Regulationsmedizin-EAV.
- Vortragstätigkeit Thema Umweltzahnmedizin und EAV.
- 2017 Gründung des Medizinischen Kompetenzzentrum M+ in Karlsruhe, Schwerpunkt Umweltzahnmedizinische Diagnostik, Herddiagnostik, Umweltmedizin und Hypnose zusammen mit einer Ärztin und einer Hypnotherapeutin.