

# Aggressive opportunistische Bakterien und eine deregulierte Immunabwehr – Auslöser von Parodontitis<sup>1</sup>

Rudolf Gmür, Zürich

## Zusammenfassung

Unter Parodontitis versteht man eine destruktive Entzündung des Zahnhalteapparates. Voraussetzung für den Ausbruch von Parodontitis ist die Besiedelung der Zähne, insbesondere des Zahnfleisch-Randbereiches, mit aggressiven opportunistischen Bakterien. Sie produzieren lösliche Stoffe, die zellschädigend wirken oder die körpereigene Abwehr derart stimulieren können, dass eine teilweise Zerstörung von Wirtsgewebe resultiert. Beeinträchtigungen der lokalen Immunabwehr können das Parodontitisrisiko erheblich verstärken, doch genügen die Bakterien allein nicht zur Auslösung der Parodontitis. Fehlen dem Wirt polymorphkernige Granulozyten als «Grenzpolizei» oder sind diese funktionell beeinträchtigt, so folgt Parodontitis zwangsläufig. Gelingt es den Bakterien, diese Phagozyten zu umgehen oder auszuschalten, so besteht ein hohes Erkrankungsrisiko. Ist die Abwehr an und für sich intakt, doch chronisch überreizt, so könnte eine durch z. T. äussere destabilisierende Faktoren (Rauchen, Drogen, Stress, Alter, Diabetes u. a.) beeinflusste Verschiebung des Zytokine-Profiles von entscheidender Bedeutung für den Ausbruch eines Parodontitisschubes sein.

## **Aggressive opportunistic bacteria and a deregulated immune response – triggers of periodontitis**

*Periodontitis is caused by a destructive inflammation of the tissues which, as a functional unit, anchor the teeth. Prerequisite for the disease is the colonization of the teeth and in particular the gingival crevice with aggressive opportunistic bacteria. Certain substances from the bacterial flora are directly toxic to host cells, others are capable to strongly stimulate the local immune response which may result in immunopathological tissue destruction. In general, periodontal bacteria alone seem not to be able to cause periodontitis as long as polymorphonuclear granulocytes are present and functional. If the bacteria succeed in outflanking or eliminating the phagocytes (rarely the case) severe periodontitis is an immediate consequence. Much more often, a basically sound but chronically overstimulated local immune defense is associated with periodontitis. In such cases, a critical change in the cytokine profile, presumably caused by external or other destabilizing factors (smoking, drugs, age, diabetes, stress, etc.), may be essential in triggering a burst of periodontitis.*

## 1 DAS ÖKOSYSTEM «MUNDHÖHLE»

Ursachen und Ablauf von Erkrankungen des Zahnhalteapparates, in der Fachsprache als Parodont bezeichnet, werden bis heute nicht restlos verstanden. Sie bilden ein sehr weitläufiges Forschungsgebiet, das mich seit der Aufnahme meiner Tätigkeit am Zahnärztlichen Institut mit einem Gefühl der Neugierde und Faszination, manchmal aber auch der Ohnmacht, gefangenhält. Dieser Artikel soll einen kurzen Einblick in diese Thematik geben.

Voraussetzung für den Ausbruch von Parodontitis ist die Besiedelung der Zähne, insbesondere des Zahnfleischrandbereiches, mit Bakterien. Nun kommen Menschen, wie überhaupt alle Wirbeltiere, steril zur Welt. Doch sofort nach der Geburt beginnt eine lebenslange Besiedelung der Körperoberfläche durch Bakterien, Pilze und Protozoen. Nicht unbedingt das Volumen, aber die Anzahl der uns alle besiedelnden Mikroorganismen ist gigantisch. Ein Mensch besteht aus ca.

<sup>1</sup> Nach der Antrittsvorlesung an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, am 4. Februar 1995.

$10^{14}$  Zellen, das sind 100 Billionen Zellen. Davon sind nur  $10^{13}$  oder 10% körpereigene Zellen; die anderen 90% sind auf und im Körper lebende Mikroorganismen. In der weit überwiegenderen Mehrheit sind es Bakterien. Rund  $10^{12}$  dieser Bakterien besiedeln die Haut, während ein Vielfaches davon den Respirations-, Verdauungs- und Urogenitaltrakt bevölkern. In der Mundhöhle siedeln je nach Grad der persönlichen Mundhygiene zwischen  $10^{10}$  und  $10^{12}$  Keime. Dem Körper stehen zum Schutz der besiedelbaren Körperoberflächen wirksame Abwehrmechanismen zur Verfügung. Vorrangiges Ziel dieser Schutzfunktionen ist nicht die Verhinderung der Besiedlung – das wäre ein unerreichbares Ziel –, sondern die Verhinderung des Eindringens der Mikroorganismen in die Gewebe. Doch im Gegenzug haben auch die in uns siedelnden Bakterien gelernt, unter diesen Bedingungen zu überleben.

In der Schule wurde uns im Biologieunterricht gelehrt, dass das Zusammenleben von Organismen in Lebensgemeinschaften mit Hilfe der Begriffe Parasitismus, Symbiose und Kommensalismus beschrieben werden kann. Als parasitär wird ein Zusammenleben definiert, bei dem der eine Partner zum Nutzen des anderen geschädigt wird. Als Symbiose wird der Zustand bezeichnet, bei dem beide Partner voneinander profitieren. Kommensalismus schliesslich umschreibt eine Situation, bei der weder wechselseitiger Schaden noch Nutzen erkennbar sind. Sie alle kennen die klassischen Beispiele. Die Schlupfwespe, die ihr Ei in eine Raupe ablegt, worauf sich aus dem Ei eine Larve entwickelt, die ihren Wirt als Nährstofflieferanten braucht und buchstäblich von innen her auffrisst, um sich anschliessend selbst zu verpuppen und in eine neue Wespe zu verwandeln, ist ein krasses Beispiel einer parasitären oder antibiotischen Beziehung. Das Gegenstück finden wir bei den Flechten, die auch unter äusserst rigiden klimatischen und trophischen Bedingungen auf Felsen, Baumstämmen usw. gedeihen und aus der engen symbiontischen Lebensgemeinschaft einer Alge und eines Pilzes bestehen. Getrennt könnten beide Organismen unter diesen Verhältnissen nicht gedeihen; sie sind auf die gegenseitig gelieferten Nährstoffe angewiesen. Dies sind bewusst extrem gewählte Beispiele. Sie eignen sich für die Beschreibung der Beziehungen, wie sie zwischen Mensch oder generell Wirbeltieren und den sie besiedelnden Mikroorganismen gelten, nur bedingt. Einerseits ist es oft nicht möglich, Nutzen oder Schaden in einer dynamischen Gleichgewichtssituation zwischen Wirt und Besiedler klar zu erkennen, weshalb sich auch der Begriff «Kommensalismus» als ungeeignet erweist. Zum anderen ist festzustellen, dass sich Extreme als Modelle für die Beschreibung von – in Anführungs- und Schlusszeichen

– «normalen Beziehungen» wenig eignen. Als Regel erweist sich vielmehr ein intermediärer Zustand, bei dem sich Wirt und Gastmikroorganismen mit dosierter Abwehr bzw. dosierter Aggression begegnen, wobei ein recht stabiles, aber keineswegs starres Gleichgewicht resultiert, das beiden Seiten ein Überleben mit minimalem Schaden ermöglicht. Der amerikanische Mikrobiologe ROSEBURY (1962) prägte für diesen Zustand den Begriff «Amphibiose». Nach heutigem Wissen charakterisiert dieser Begriff treffend die Beziehungen, die zwischen den menschlichen Mundhöhlenbakterien und uns als Wirtsorganismus bestehen. Es gibt bis heute keine Hinweise dafür, dass irgend ein die Mundhöhle besiedelnder Keim für den Wirt eindeutig nützlich oder obligat pathogen sein könnte.

Die von Mikroorganismen besiedelte Mundhöhle stellt ein ungemein komplexes Ökosystem dar. Mit den Zähnen, den Gaumenfurchen, oder der «wilden Berglandschaft» des Zungenrückens lässt sie sich am ehesten mit einem offenen Flusssystem oder einer der Gezeitenströmung unterworfenen rauhen Felsküste am Meer vergleichen. Will eine Art in der Mundhöhle überleben, so muss sie sich schnellstens eine geeignete Nische suchen, sich festkrallen und sofort vermehren. Wer weiss schon, wann die als Untergrund dienende Epithelzelle abgeschilfert wird, wann eine nächste Woge Speichel, die Zunge, ein Brocken Nahrung oder gar Zahnbürste und Zahnseide alles mit sich reissen, was nicht Halt und Versteck gefunden hat. Abstrakt betrachtet handelt es sich beim Ökosystem Mundhöhle um ein offenes Wachstumssystem. Das heisst, Nährstoffe werden zusammen mit weiteren Bakterien immer wieder durch den Mund zugeführt. Andererseits wird durch jede Schluckbewegung ebensoviel Material entsorgt. Für die Bakterienpopulation kommt dies jedesmal einer millionenfachen Dezimierung gleich. Allein die Speichelmenge ist so gross – die Produktion beträgt über einen halben Liter pro Tag –, dass nur Bakterienarten in der Mundhöhle überleben können, denen es gelingt, sich irgendwie und irgendwo festzusetzen. Genauso wie ein Flusslauf besteht die Mundhöhle aus topographisch völlig verschiedenen kleinen Landschaften. Die Besiedlung von Zunge, Zähnen, Schleimhäuten usw. ist Bakterien vorbehalten, die entweder direkt auf diesen Oberflächen haften oder sich sekundär an schon vorhandene Siedler bzw. extrazelluläre Stoffwechselprodukte binden können. Insgesamt sind heute über 300 verschiedene, die Mundhöhle besiedelnde Bakterienarten bekannt, und fast monatlich kommen – dank neuen genetischen Klassifikationsmethoden und immer empfindlicheren Nachweisverfahren – neue Arten hinzu. Die meisten dieser Bakterien sind speziell auf ihre ökologische Nische in

der Mundhöhle eingestellt; sie sind sonst nirgends in der Natur zu finden. Soviel vorerst einmal zur bakteriellen Besiedelung der Mundhöhle. Für genauere Angaben sei beispielsweise auf NISENGAARD & NEWMAN (1994) verwiesen.

## **2 ZAHN UND ZAHNHALTEAPPARAT**

Die Zonen der Mundhöhle, in denen die Zähne die epitheliale Barriere durchstossen, sind in bezug auf die Aufrechterhaltung einer effizienten Wirtsabwehr besonders heikel. Hier genügen die normalen Schutzfunktionen der Schleimhaut-epithelien, allen voran das kontinuierliche Abstossen der äussersten Zellschicht mit der ganzen darauf spriessenden Gastbevölkerung, nicht mehr, um eine Invasion von Bakterien in das subepitheliale Gewebe zu verhindern. Ausserdem ist an diesen Stellen nicht nur guter Infektionsschutz gefragt, sondern die Strukturen sollten auch eine optimale Verankerung der Zähne gewährleisten, die, ähnlich der Aufhängung bei einem Fahrzeug, robust und dennoch flexibel sein muss. Die Natur hat dies mit Hilfe mehrerer Gewebe gelöst, die eine funktionelle Einheit bilden. Diese Gewebe sind der Alveolarknochen, das Desmodont mit den charakteristischen Kollagenfaserbündeln, die den Zahn im alveolären Knochen fest verankern, sowie das Zahnfleisch (Gingiva). Den Abschluss zur Zahnfleischfurche (Sulkus) bildet das Saumepithel. Das Bindegewebe der Gingiva ist durch eine Vielzahl von Kollagenfaserbündeln am Knochen und weiter gegen die Krone an der Wurzeloberfläche befestigt. Die Gingiva wird dadurch gut stabilisiert. Der zelluläre Anteil der gesunden Gingiva besteht zur Hauptsache aus Fibroblasten, deren Aufgabe es ist, für die ständige Erneuerung und optimale Funktionsfähigkeit der extrazellulären Matrix, inklusive der Kollagenfaserbündel, zu sorgen. Interessanterweise fehlt die Befestigung durch Kollagenfasern im Bereich des Saumepithels vollkommen. Dieses dünne Epithel, das den ganzen Zahn ringförmig umschliesst und am Ende die Grenze gegen den durch Bakterien besiedelten gingivalen Sulkus bildet, besteht aus wenigen Lagen praktisch undifferenzierter Epithelzellen, die rasch erneuert werden. Das Saumepithel ist relativ durchlässig, vor allem für lösliche Substanzen. Es ist interessant zu beobachten, dass die Natur hier auf der Wirtseite als Antwort auf die bakterielle Bedrohung nicht ein starres, hermetisch abschliessendes und damit sicherlich auch verletzungsanfälliges Gewebe entwickelt hat, sondern den Bakterien eine flexible, permeable Struktur entgegensehrt.

Für die parodontale Wirtsabwehr von ganz besonderer Bedeutung sind polymorphkernige Granulozyten, die als

kurzlebige Fresszellen die Rolle einer hochmobilen Grenzpolizei spielen. Sie werden ununterbrochen in hoher Zahl im Knochenmark gebildet und über die Blutbahn im Körper verteilt. Das Zahnfleisch enthält zudem verschiedene komplexe Protease-Systeme, wie das Komplement-, das Fibrin- und das Kinin-System, welche in ihrer Gesamtheit dem Infektionsschutz und der Wundheilung dienen.

## **3 DIE MIKROBIELLE BESIEDELUNG DER ZÄHNE**

### **3.1 Die Plaque-Bildung**

Der Ablauf der mikrobiellen Besiedelung der Zähne ist sehr gut untersucht (LISTGARTEN et al., 1975; LISTGARTEN, 1976). Wird ein Zahn blitzblank geputzt, so lagern sich innert Sekunden organische Komponenten, vor allem Proteine, aus dem Speichel an und bilden einen feinen Film. Gleichzeitig kommt diese Oberfläche mit angespülten Bakterien in Kontakt, und einigen Pionierorganismen gelingt es sich anzulagern, trotz diverser Schutzmassnahmen des Körpers. Zu diesen Pionieren gehören vor allem kugelförmige kettenbildende Streptokokken und unregelmässig geformte Stäbchen, die zur Familie Actinomycetaceae gezählt werden. Wollen diese Pioniere hier überleben, müssen sie sich schnellstens vermehren – und in dieser Hinsicht sind Bakterien unschlagbar. Alle 30 bis 100 Minuten steht eine weitere Generation bereit. So gelingt es innert weniger Stunden, einen recht stabilen Bakterienrasen aufzubauen, den wir Plaque nennen. Da der Platz seitwärts beschränkt ist, wachsen die Bakterienkolonien vor allem senkrecht von der Zahnoberfläche weg.

Die junge Plaque bietet auch neuen, bisher nicht etablierten Arten Gelegenheit zu Haftung und Vermehrung. Es kommt daher schnell zu einer Diversifizierung der Gesellschaft. Dies ist sowohl in der Tiefe der Plaque mit markanten Kolonie-Inseln wie an der Oberfläche erkennbar, wo nun immer häufiger extrem langgestreckte Stäbchen – sogenannte Filamente – erscheinen. Die Bakterien der jungen Plaque konsumieren Nährstoffe, scheiden Stoffwechselabbauprodukte aus und verbrauchen Sauerstoff für die Regelung ihres Energiebedarfs. Sie befinden sich in einem Verdrängungskampf um Raum – kurz, es kommt zwangsläufig zu stetigen Veränderungen der Gesellschaft im komplexen Ökosystem Zahnplaque. Bei einer 3wöchigen Plaque ist die von Kokken und Stäbchen gebildete Pionierplaque durch eine Vielfalt neuer Siedler weiträumig überwachsen und zum Teil ersetzt worden. Im noch deutlicher von Filamenten dominierten, äusseren Teil der Plaque tauchen merkwürdige Bakterienagregate auf, die oft wie Maiskolben aussehen. Auch Struktu-

ren, welche an Pfeifenputzer und Mini-Seeigel erinnern, sind zu beobachten. Korkenzieherförmige, anaerobe, bewegliche Bakterien (Spirochäten), eine Gruppe, die *in vitro* äusserst schwierig oder überhaupt nicht züchtbar ist, beginnen nun zu dominieren. Nahe Verwandte dieser Organismen sind *Treponema pallidum*, der Erreger von Syphilis und *Borrelia burgdorferi*, welche die bei uns gar nicht so seltene und durch Zecken übertragene Lyme-Borreliose verursacht.

### 3.2 Gingivitis als Folge der Plaque-Bildung

Welches sind nun die Auswirkungen der bakteriellen Besiedelung im Zahnbereich? Die Bakterien produzieren und setzen eine Vielfalt löslicher Substanzen frei, welche durch das Saumepithel hindurch ins Bindegewebe eindringen können. Diese Verbindungen, zu denen u. a. Lipopolysaccharide, diverse Proteasen, Vergärungsprodukte, Formylpeptide, Muramylpeptid und Lipoproteine zu zählen sind, wirken entweder direkt zellschädigend, oder sie stimulieren auf verschiedenste Art und Weise die körpereigene Abwehr. Ihr Eindringen führt gewissermassen zur Herstellung einer «erhöhten Alarmbereitschaft».

Als Folge des Eindringens der bakteriellen Produkte und der Aktivierung der Schutzmechanismen bildet sich eine Entzündung. Charakteristische Merkmale der Zahnfleischentzündung (Gingivitis) sind u. a. eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutkapillaren und als direkte Folge, die Bildung eines Entzündungsexsudates. Das heisst, durch die erhöhte Permeabilität der Gefässe tritt Serum aus der Blutbahn ins Gewebe aus, vermischt sich dort mit der Gewebeflüssigkeit und bildet einen für die Abwehr wichtigen, nach aussen gerichteten Flüssigkeitsstrom, der durch das Saumepithel in den Sulkus austritt. Das an Blutproteinen reiche Exsudat ist, aus bakterieller Sicht, ebenso ein Träger lebensbedrohender Waffen wie ein segensreicher Nährstofflieferant. Ein weiteres Merkmal der Entzündung ist die erleichterte und enorm gesteigerte Einwanderung von polymorphkernigen Granulozyten. Bei Vorliegen einer Entzündung durchwandern täglich Millionen chemotaktisch angelegter polymorphkerniger Granulozyten das Bindegewebe Richtung Saumepithel; sie passieren dieses und stellen sich den Bakterienmassen entgegen. Für die Passage brauchen sie kaum eine halbe Stunde.

Objektiverweise muss hier angefügt werden, dass bei dieser Darstellung die Entzündungsentstehung stark vereinfacht wurde, beispielsweise durch Unterschlagung aller einer antigen-spezifischen Antwort zugrundeliegenden Komponenten des Immunsystems. Tatsächlich entwickelt sich die Gingiva im Verlauf der Entstehung einer etablierten Gingivi-

tis zu einem zwar kleinen, aber doch vollständig funktionsfähigen und aktiven peripheren immunologischen Organ.

Klinisch ist Gingivitis leicht an der Schwellung und Rötung der Gingiva zu erkennen. Die Blutungstendenz ist markant erhöht – wer nach dem Zähneputzen Blut spuckt, leidet höchstwahrscheinlich an Gingivitis. Als Folge der Entzündung ist das Bindegewebe der Gingiva einer enorm gesteigerten Produktion vieler verschiedener Faktoren ausgesetzt, welche zum Teil von Bakterien, zum Teil von eingewanderten Entzündungszellen und auch von lokal ansässigen Bindegewebszellen stammen. Manche dieser Faktoren potenzieren sich in ihrer Wirkungsweise, während andere sich gegenseitig neutralisieren. Primäres Ziel dieses Geschehens ist die Verhinderung einer bakteriellen Invasion, die aber mit dem Preis einer teilweisen Zerstörung von Wirtsgewebe, vor allem hervorgerufen durch die körpereigene Abwehr, bezahlt werden muss. Zerstörung und Aufbau des gingivalen Bindegewebes laufen zeitlich parallel ab – der Zustand kann als hochdynamisches Gleichgewicht bezeichnet werden. Gingivitis ist immer reversibel: mit der Entfernung der Bakterien verschwindet auch die Entzündung, und das Gewebe erholt sich.

### 3.3 Parodontitis

Unter Umständen kommt es in dieser Situation zu einer weiter in die Tiefe des Parodonts vordringenden Gewebezestörung, wobei die Haftung des Bindegewebes an der Wurzeloberfläche des Zahnes zerstört wird. In der Fachsprache spricht man von Attachmentverlust. Es kommt zu massivem Zahnfleischschwund, zur Bildung einer unter dem Zahnfleisch liegenden Tasche, welche vorwiegend durch gramnegative anaerobe Bakterien besiedelt wird und dem Abbau des alveolären Knochenkamms. Dies alles sind nicht mehr reversible Schädigungen des Parodonts.

Parodontitis nimmt einen schubweisen Verlauf: auf aktive Phasen folgen Phasen der Ruhe. Ruhephasen können je nach Patient Wochen oder auch Jahre dauern. Dies allein zeigt uns (sehr anfällige Personen einmal ausgeklammert), dass die Abwehrmechanismen des Wirtsgewebes in der Regel effizient funktionieren.

Unter Berücksichtigung verschiedener klinischer Aspekte und des Alters der Patienten, können verschiedene Formen von Parodontitis unterschieden werden. Erwachsenenparodontitis ist die mit Abstand häufigste Form. Sie tritt vor allem bei über 35 Jahre alten Personen auf. Die Schäden sind meistens relativ moderat, sie können lokal oder in generalisierter Form auftreten. Die Krankheit spricht in der Regel gut auf die zahnärztliche Therapie an. Deren wesentliches Ziel

ist es, zumindest bei noch nicht weit fortgeschrittener Zerstörung, den Krankheitsverlauf zu stoppen, indem die unter dem Zahnfleisch liegenden Bakterienbeläge und auf der Wurzel haftende Zahnsteinablagerungen entfernt und die Patienten zu guter persönlicher Mundhygiene erzogen werden.

In 5–10% aller Fälle nimmt Parodontitis aber einen wesentlich schnelleren, aggressiveren Verlauf. Solche Parodontitiden werden als rasch fortschreitend bezeichnet und treten bisweilen auch bei jungen Erwachsenen auf. Sie sind klinisch viel schwieriger zu kontrollieren und führen unbehandelt oft zum Verlust der Zähne.

Eine dritte Form, lokalisierte juvenile Parodontitis, tritt bereits zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr in Erscheinung und ist sehr selten. Sie betrifft aus unbekanntem Gründen vorerst nur die Frontzähne und ersten Molaren.

#### 4 FRAGEN ZUR PARODONTITIS UND NEUERE FORSCHUNGSERGEBNISSE

##### 4.1 Warum und wann?

Warum und wann kommt es zum Ausbruch von Parodontitis? Und – nicht weniger wichtig – wie könnte ein solcher Schub erkannt werden, bevor es zu einigen mm Attachmentverlust gekommen ist? Ganze Generationen von Parodontologen, Mikrobiologen, Immunologen und Histologen haben sich an diesen scheinbar simplen Fragen die Zähne ausgebissen, und ein Ende ist noch nicht abzusehen. Wie gesagt, zwei sich dynamisch verändernde Zonen stehen sich gegenüber (Abb. 1): Auf der einen Seite eine Gesellschaft aggressiver, von der Entzündung des Wirtsgewebes opportunistisch profitierender Bakterien, auf der anderen Seite eine durch die mikrobielle Aggression chronisch überreizte Immunantwort mit einem zweifellos grossen immunpathologischen Potential. Wer ist der Hauptschuldige? Sind es vielleicht spezifische, speziell pathogene Erreger? Oder ist eine bakterielle Invasion in die parodontalen Gewebe der ausschlaggebende Faktor? Oder ist der Ausbruch parodontaler Zerstörung nicht direkt auf bakterielle Aggression, sondern auf eine vorübergehende Deregulierung der Immunantwort zurückzuführen? Oder gilt nichts von alledem, sondern sind es prädisponierende Faktoren der betroffenen Personen wie z. B. eine übersteigerte Antwort auf bakterielle Lipopolysaccharide? Spielen Alter, Rauchen, Drogenkonsum oder Zuckerkrankheit die entscheidende Rolle? Vieles, Sinnvolles und Sinnloses, ist vorgeschlagen, diskutiert und so gut als möglich auch untersucht worden. Wie so oft, wenn stark divergierende wissenschaftliche Thesen aufeinanderprallen, dürften auch in die-

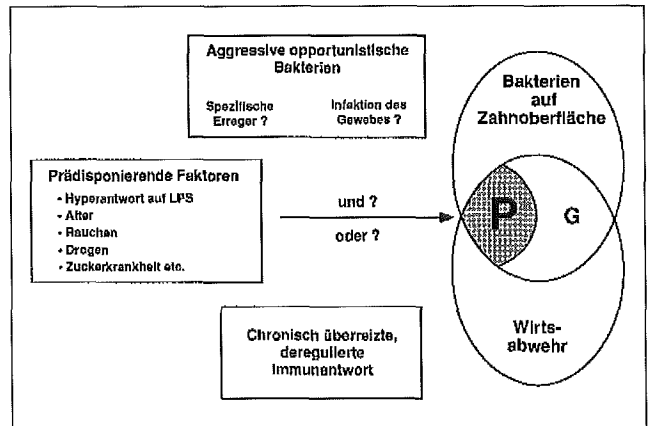


Abb. 1. Der Übergang von Zahnfleischentzündung (G von Gingivitis) zu Parodontitis (P) hängt vom Zusammenspiel der Bakterien auf der Zahnoberfläche und der Wirtsabwehr ab (rechts im Schema). Einer Gesellschaft aggressiver opportunistischer Bakterien (oberes Kästchen) steht eine chronisch überreizte Immunantwort gegenüber (unteres Kästchen). Daneben wirken prädisponierende Faktoren (linkes Kästchen).

Fig. 1. A shift from gingivitis (G) to periodontitis (P) may result from the interactions of bacterial dental plaque and the defence of the host (right). Aggressive opportunistic bacteria (upper box) oppose a chronically overstimulated host immune response (lower box). Besides, predisposing factors (left box) are critically involved.

sem Falle die eine oder andere, wenn nicht gar mehrere verschiedene Kombinationen der vorgeschlagenen Mechanismen der Wahrheit am nächsten kommen.

##### 4.2 Vermutete parodontale Pathogene

Die subgingival in parodontalen Taschen lebenden Mikroorganismen sind seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Vor allem technische Entwicklungen haben immer wieder zu sprunghaften Fortschritten geführt. Wichtigstes Element während der letzten 25 Jahre war dabei die Einführung einer lückenlosen Technik zur Züchtung anaerober Mikroorganismen. Bakterienproben werden nach der Entnahme beim Patienten sofort in ein reduzierendes Transportmedium gegeben, so schnell als möglich auf diversen Nährböden ausgestrichen und dann unter völligem Ausschluss von Sauerstoff in einem an einen Brutkasten erinnernden Inkubator während mehreren Tagen bei 37 °C inkubiert. Mit Hilfe dieser Technik gelang es, den Anteil der züchtbaren, subgingival auftretenden Keime auf 40–70% der Gesamtkeimzahl zu steigern. 100% bleiben allerdings ein offenbar unerreichbares Ziel. In unerhört aufwendigen Studien wurden so die Mikrobiota von erkrankten und gesunden Personen, von aktiven und ruhenden, von tiefen und seichten parodontalen Taschen miteinander verglichen.

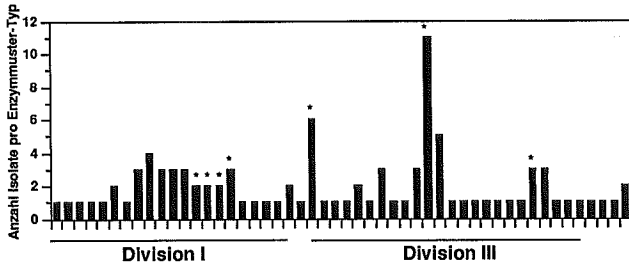


Abb. 3. Wie Abb. 2, aber mit 97 Isolaten des mit Parodontitis assoziierten *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Die Isolate gehören zu 50 verschiedenen Enzymmuster-Typen. Aufgrund zusätzlicher genetischer Analysen sind die meisten Enzymmuster-Typen mit mehreren Isolaten heterogen. Nur die mit \* bezeichneten Typen enthalten zwei oder mehrere identische Isolate. (Nach POULSEN et al., 1994)

Fig. 3. Like Fig. 2, but with 97 isolates of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, which is associated with parodontitis. The isolates belong to 50 different types of enzyme patterns. Additional genetic analyses show that most types with several isolates are heterogeneous. Only the types marked with an asterisk contain two or more identical isolates. (After POULSEN et al., 1994)

terisierten Personen, sind unbedingt notwendig. Dennoch zeigen die bisherigen Befunde eine Populationsstruktur, wie sie für einen opportunistischen Amphibionten und nicht für einen pathogenen Keim erwartet würde. Gleiches scheint auf Grund vorläufiger Untersuchungen auch für *Porphyromonas gingivalis* zu gelten.

### 5 GEWEBEABBAU UND REGULIERUNG DER IMMUNANTWORT

Zum Abschluss soll die Immunantwort nochmals genauer durchleuchtet werden. Wenn die Deregulation einer chronisch gereizten Immunantwort ein wesentliches Element von Parodontitis sein soll, so stellen sich natürlich folgende Fragen:

1. Wie wird die Immunantwort in einem chronisch entzündeten Gewebe reguliert?
2. Welche Mechanismen könnten für den Abbau der extrazellulären Matrix, des Kollagenfaserapparates und des Alveolarknochens verantwortlich sein?

Schlüsselzellen des Geschehens sind eingewanderte Makrophagen, lokal ansässige Bindegewebsbildungszellen und lokal aus Vorläuferzellen herangereifte Osteoklasten<sup>3</sup>. Makrophagen und Fibroblasten sind die Quelle diverser Metalloproteasen<sup>4</sup>, welche extrazellulär Proteine der Bindege-

<sup>3</sup> Knochenzerstörende, vielkernige Riesenzellen.  
<sup>4</sup> Eiweissabbauende Enzyme (Endopeptidasen) mit essentiellm Metallatom (z. B. Mn, Zn) im aktiven Zentrum.

websmatrix abbauen. Die gleichen Zelltypen sind auch in der Lage, Fragmente der extrazellulären Matrix zu phagozytieren und im Zellinnern abzubauen. Osteoklasten besorgen den Abbau von Knochen und Knorpeln, wobei die Details der enzymatischen Degradation noch nicht völlig verstanden werden.

Die Aktivität dieser verschiedenen Zellen wird durch ein äusserst komplexes Netzwerk von hormonartigen Signal-Proteinen gesteuert, welche als *Zytokine* bezeichnet werden. Quelle der wohl über 20 Zytokine des Zytokinsystems sind die verschiedenen, im entzündeten Gewebe anwesenden Zelltypen wie B- und T-Lymphozyten, polymorphkernige Granulozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen, Fibroblasten, Endothelzellen usw. Für die Regulierung der eben angesprochenen gewebeabbauenden Mechanismen sind Interleukin-1, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und Prostaglandin  $E_2$  von ganz besonderer Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Mediatoren die Produktion der die Matrix abbauenden Enzyme sowie die Reifung von Osteoklasten besonders fördern und dass alle drei in hoher Konzentration in chronisch entzündeter Gingiva vorhanden sind.

Es gilt heute als gesichert, dass die hier grob umrissenen pathologischen Mechanismen einer durch Bakterien überreizten Immunantwort einen wesentlichen, wenn nicht den Hauptbeitrag zur Zerstörung des Parodonts leisten. Dabei – und das ist eine ganz wesentliche Entwicklung der letzten Jahre – scheint es immer wahrscheinlicher, dass die Gesunderhaltung vom Repertoire der im parodontalen Bindegewebe gebildeten Zytokine abhängt. Ein attraktives und zu einem gewissen Grad experimentell überprüfbares Modell für die Regulation des Zytokine-Repertoires liefert die sogenannte «Typ 1-versus-Typ 2»-Hypothese (Abb. 4), deren Bedeutung zurzeit in ähnlicher Art und Weise für eine Reihe anderer Erkrankungen diskutiert wird (PAUL & SEDER, 1994; CLERICI & SHEARER, 1994).

Die Hypothese postuliert folgendes: Eingewanderte T-Helfer-Lymphozyten der Typen 1 und 2 sowie andere Entzündungszellen produzieren – je nach Zelltyp und/oder externer Steuerung (ROOK et al., 1994) – Zytokine, die mehrheitlich zum Typ 1 oder 2 gehören. Zytokine des Typs 1 sind beispielsweise Interleukin-2, Interleukin-12 und  $\gamma$ -Interferon; Zytokine des Typs 2 sind die Interleukine 4, 5, 6, 10 und 13. Überwiegen im Gewebe Typ-1-Zytokine, resultiert nach der Hypothese eine Immunantwort, bei der Gewebeaufbau und -abbau in einem dynamischen Gleichgewicht stehen. Überwiegen aber die Zytokine vom Typ 2, so wird die Differenzierung von Antikörper sezernierenden B-Lymphozyten und von Osteoklasten sowie die Produktion der gewebeab-

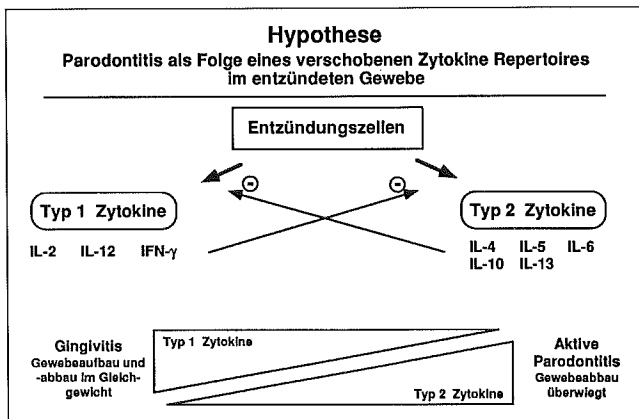


Abb. 4. «Typ 1-versus-Typ 2-Hypothese», die annimmt, dass Parodontitis mit starkem Gewebeabbau die Folge eines verschobenen Zytokine-Repertoires im entzündeten Gewebe ist. IL = Interleukin, IFN = Interferon. Vorherrschen von Typ 1-Zytokinen führt nur zu Zahnfleischentzündung (Gingivitis), Vorherrschen von Typ 2-Zytokinen zu Parodontitis (s. Text).

Fig. 4. «Type 1 versus type 2 hypothesis» postulating that the change from gingivitis to parodontitis with heavy destruction of tissues is caused by a change from predominantly type 1 cytokines (left) to predominantly type 2 cytokines (right) in the inflamed tissues. IL = interleukin, IFN = interferon.

bauenden Enzyme besonders gefördert, was einen Schub von Parodontitis begünstigen würde. Dies ist sicher ein den tatsächlichen Sachverhalt stark vereinfachendes Modell, das aber vielen Projekten der nächsten Monate und Jahre als Arbeitshypothese dienen dürfte und auch interessante, neue therapeutische Perspektiven eröffnen könnte.

## 6 LITERATUR

BAEHNI, P.C., TSAI, C.-C., MCARTHUR, W.P., HAMMOND, B.F., SHENKER, B.J. & TAICHMAN, N.S. 1981. Leukotoxic activity in different strains of the bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

isolated from juvenile periodontitis in man. – Arch. Oral Biol. 26, 671–676.

CLERICI, M. & SHEARER, G.M. 1994. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. – Immunol. Today 15, 575–581.

GMÜR, R. 1995. Value of new serological probes for the study of putative periodontal pathogens. – Quintessence Publishing Co, Inc., Carol Stream, IL (in press).

GMÜR, R. & GUGGENHEIM, B. 1994. Interdental supragingival plaque – a natural habitat of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* and *Prevotella nigrescens*. – J. Dent. Res. 73, 1421–1428.

HELMIG, R., ULDBJERG, N., BORIS, J. & KILIAN, M. 1993. Clonal analysis of *Streptococcus agalactiae* isolated from infants with neonatal sepsis or meningitis and their mothers and from healthy pregnant women. – J. Infect. Dis. 168, 904–909.

LISTGARTEN, M.A. 1976. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. – J. Periodontol. 47, 1–18.

LISTGARTEN, M., MAYO, H.E. & TREMBLAY, R. 1975. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. – J. Periodontol. 46, 10–26.

NISENGARD, R.J. & NEWMAN, M.G. 1994. Oral microbiology and immunology. 2nd ed. – W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA.

PAUL, W.E. & SEDER, R.A. 1994. Lymphocyte responses and cytokines. – Cell 76, 241–251.

POULSEN, K., THEILADE, E., LALLY, E.T., DEMUTH, D.R. & KILIAN, M. 1994. Population structure of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a framework for studies of disease-associated properties. – Microbiol. 140, 2049–2060.

ROOK, G.A.W., HERNANDEZ-PANDO, R. & LIGHTMAN, S.L. 1994. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. – Immunol. Today 15, 301–303.

ROSEBURY, T. 1962. Microorganisms indigenous to man. – McGraw-Hill, New York, NY.

PD Dr. Rudolf Gmür, Institut für Orale Mikrobiologie und Allgemeine Immunologie, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Zürich, Plattenstrasse 11, CH-8028 Zürich.