Genetik und Parodontitis

Auswirkungen der Erbsubstanz auf die Mundgesundheit

Für die erfolgreiche Therapie einer Parodontitis ist die Berücksichtigung der multifaktoriellen Auslöser der Erkrankung Voraussetzung. Die 2017 auf Initiative der European Federation of Periodontology (EFP) und der American Academy of Periodontology erstellte Klassifikation der parodontalen und periimplantären Erkrankungen unterscheidet drei Formen: die unter dem allgemeinen Begriff Parodontitis zusammengefassten Gruppen der chronischen und der aggressiven Entzündungen des Zahnhalteapparats, die nekrotisierende Parodontitis und Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen.[1]

DDr. Christa Eder

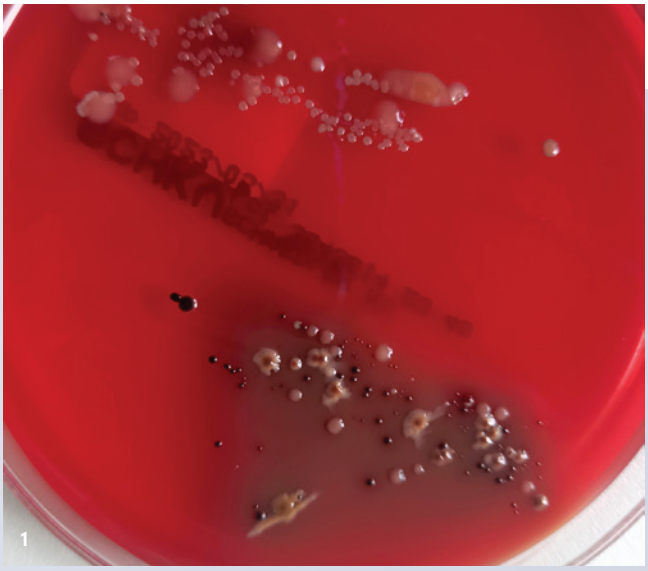
Diese Gruppen werden in Krankheitsgrade und Stadien, welche die Progression und die modifizierenden Einflussfaktoren definieren, eingeteilt. Dabei sind genetische Aberrationen und Defekte im Erbgut nicht zu unterschätzende Parameter.

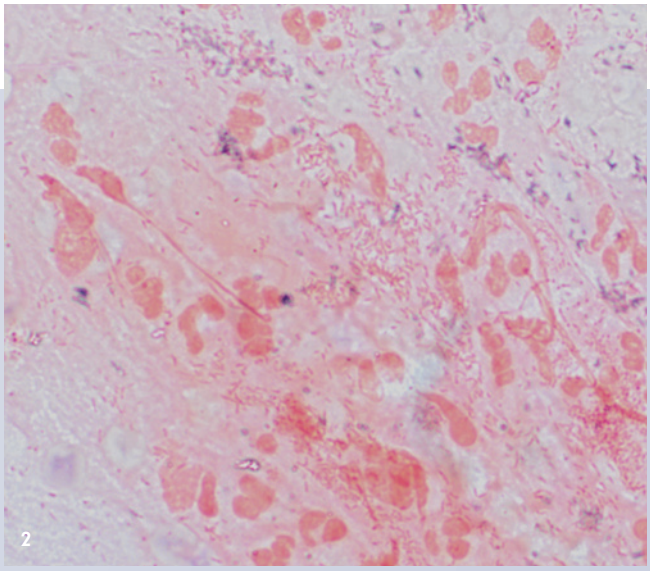
Genetischer Polymorphismus verändert die individuelle Immunreaktion

Neben genetisch bedingten Syndromen können auch spontan auftretende Punktmutationen und Polymorphismen, welche die Produktion von Komponenten der Immunabwehr betreffen, zu aggressiven Verläufen parodontaler Erkrankungen führen. Dazu zählen unter anderem Struktur-

„Neben genetisch bedingten Syndromen können auch spontan auftretende Punktmutationen und Polymorphismen zu aggressiven Verläufen parodontaler Erkrankungen führen."

Abb. 1: Schwarzpigmentierte Anaerobier. – **Abb. 2:** Übersteigerte Entzündungsreaktion auf bakterielle Reize.





veränderungen an antibakteriellen Enzymen wie dem Lactoferrin, welche durch mangelnde Bindungsfähigkeit von Eisen zu einer überproportionalen Vermehrung schwarzpigmentierter Anaerobier wie *Porphyromonas* und *Prevotella* führen (Abb. 1).

Polymorphismen in Genen für die Synthese von Prostaglandin E2 (PGE2), für die Vitamin-D-Resorption[2] und für Matrix-Metalloproteinasen stehen in Zusammenhang mit chronischer Parodontitis.[9,16] Auch Umweltfaktoren können epigenetisch über Mechanismen wie die Methylierung von DNA und eine Modifizierung regulatorischer Eiweiße Einfluss auf die Erbinformation nehmen. Eine wichtige Rolle spielt der MHC (Major Histocompatibility Complex) mit dem „Human Leukocyte Antigen System" (HLA).[3] Er umfasst über 200 Gene auf Chromosom,[6] welche für Komponenten der Immunabwehr codieren. Dazu zählen Komplementfaktoren und Mechanismen der Antigenpräsentation an T-Zellen, welche Voraussetzung für die Eliminierung von Fremdproteinen durch T-Killerzellen (CD8+) sowie für die Initiation gezielter Antikörperproduktion über T-Helferzellen (CD4+) und die Aktivitätssteigerung von Phagozyten sind. Genetische Veränderungen in diesen HLA-Loci findet man bei frühkindlichen und präpubertären Formen, aber auch bei aggressiv verlaufender Erwachsenenparodontitis.[19,27] Durch eine übersteigerte T-Zellreaktion auf sogenannte Keystone-Organismen wie *Porphyromonas gingivalis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* kommt es zu massiven Kollateralschäden an den Weichgeweben und am Alveolarknochen.

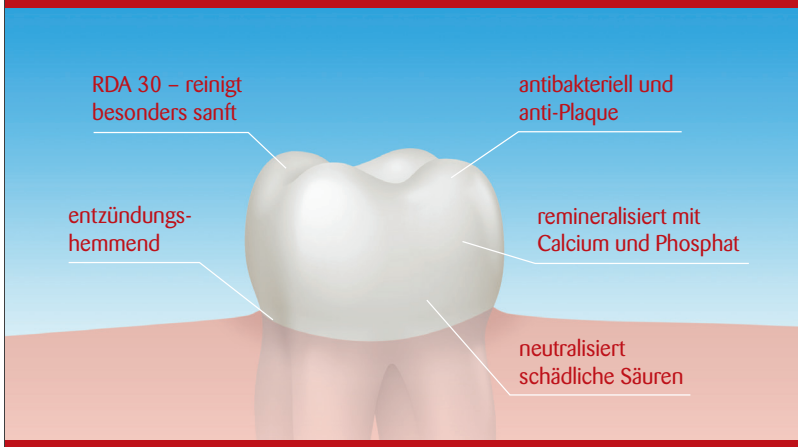
Bestimmte Bereiche der chromosomalen DNA codieren für Signal- und Botenstoffe zur Steuerung der Funktion von Immunzellen. Am bekanntesten ist der durch einfache genetische Tests bestimmbare Polymorphismus im IL-1 Gencluster, wobei sowohl IL-1α als auch IL-1β betroffen sind.[21,24] Geringfügige Veränderungen an den betreffenden Genloci bewirken eine übersteigerte Entzündungsreaktion bereits auf geringe mikrobielle Reize mit Überproduktion von Prostaglandin E2, was zu Hyperaktivität der Osteoklasten und in der Folge zum Abbau des Kieferknochens führt (Abb. 2). Gleichzeitig sinkt der Antikörpertiter gegen parodontalpathogene pigmentierte Anaerobier. Zu wenig Beachtung findet die Tatsache, dass derartige Phänomene keineswegs nur durch IL-1-Polymorphismen begünstigt werden. Auch Veränderungen in anderen IL-Genen, wie IL-2, 4, 10, 17, TNF-α und dem IL-RN-Gen fördern aggressive orale Entzündungen.[10,12]

Anzeige

AJONA®

Medizinisches Zahncremekonzentrat
für Zähne, Zahnfleisch und Zunge

Ajona wirkt – das fühlt und schmeckt man.



Klinische Studien* belegen: Ajona reduziert Plaque um 80 Prozent und reinigt dabei gründlich und besonders sanft mit einem RDA-Wert von 30. Für gesunde, saubere Zähne, kräftiges Zahnfleisch, reinen Atem und eine lang anhaltende, sehr angenehme Frische im Mund.

- ✔ nachhaltiges medizinisches Zahncremekonzentrat
- ✔ signifikante Verbesserung des Gingiva- und Paroindex*
- ✔ geeignet auch bei Xerostomie, Halitosis und Periimplantitis
- ✔ natürliche Inhaltsstoffe

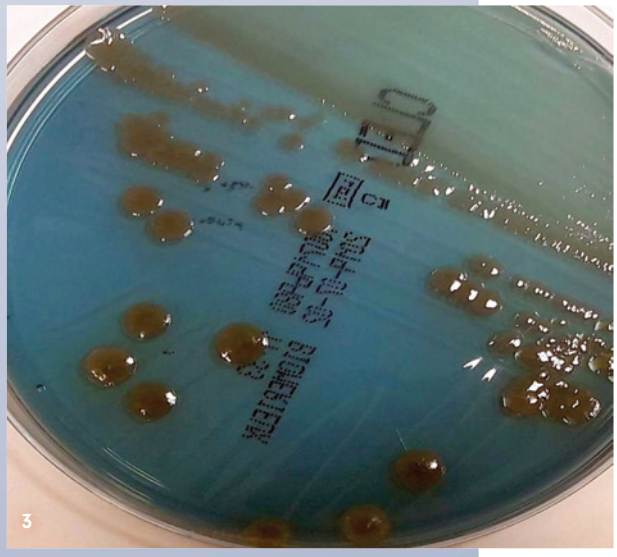
Kostenlose Proben anfordern:
www.ajona.de/zahnaerzte

Dr. Liebe Nachf. D-70746 Leinfelden

* Klinische Anwendungsstudie unter dermatologischer und dentalmedizinischer Kontrolle, durchgeführt von dermatest 11/21

Reaktionsstörungen der Immunzellen begünstigen orale Inflammation

Genetische Syndromerkrankungen mit Beteiligung der oralen Gewebe sind glücklicherweise relativ selten. Die mit ihnen assoziierten parodontalen Entzündungen sind meist nur Teil eines systemischen Symptomenkomplexes und erfordern bei der Therapie interdisziplinäre Zusammenarbeit. Allerdings kommt dem Zahnarzt eine wichtige Rolle zu, da orale Manifestationen häufig Erstsymptome von diesen genetisch bedingten Krankheiten sind. Bereits im Kindesalter auftretende aggressive Parodontitis und vorzeitiger Verlust der Milchzähne müssen als Alarmzeichen gewertet und entsprechend abgeklärt werden.



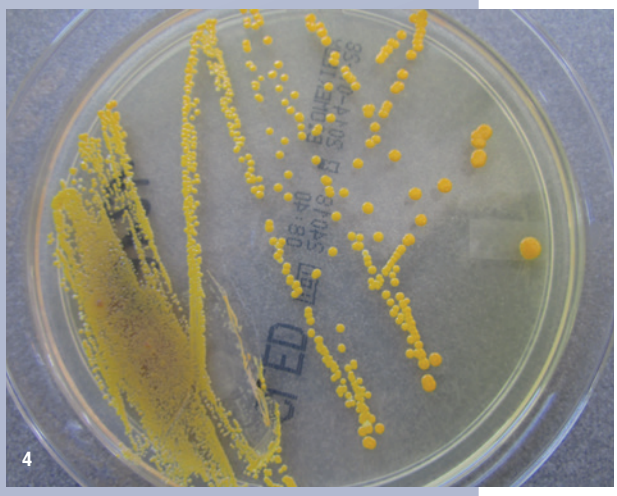


Abb. 3+4: *Pseudomonas* und *S. aureus* bei genetischen Störungen des Immunsystems.

In vielen Fällen handelt es sich um erblich bedingte Defekte in der unspezifischen zellulären Abwehr. Am häufigsten ist die meist autosomal-rezessiv vererbte infantile genetische Agranulomatose (Kostmann Syndrom). Durch Defekte der neutrophilen Elastase und im Zink-Fingerprotein GF/1 ist die Entwicklung der Neutrophilen im Stadium der Promyelozyten und frühen Myelozyten arretiert.[11] Der Mangel an reifen weißen Blutkörperchen führt zu allgemeiner Abwehrschwäche und erfordert lebenslange Gaben von GCSF. Die Patienten erkranken frühzeitig an aggressiver Parodontitis mit Erosionen und Ulzera am Gaumen und Alveolarkamm. Besonders gefährlich sind orale Infektionen mit atypischen Erregern wie *Pseudomonas, Klebsiella* und *S. aureus,* weil diese Bakterien ausschließlich über die phagozytierenden Zellen eliminiert werden können (Abb. 3+4).

Beim ‚Lazy-Leukocyte-Syndrom' ist durch eine Dysfunktion im Aktin-Zytoskelett der Neutrophilen deren Beweglichkeit massiv reduziert.[25] Beim LADS (leucocyte adhesion defiency) besteht eine Dysfunktion der Rezeptormoleküle an der Oberfläche der Immunzellen, welche deren Migration in infiziertes Gewebe verhindert. Bei der autosomal dominant vererbten zyklischen Neutropenie sinken die Granulozytenzahlen in dreiwöchigen Zyklen für mehrere Tage stark ab, bei der hereditären Neutropenie sind sie durchgehend auf niedrigem Niveau.[7,20] Das Risiko für opportunistische Infektionen durch Bakterien und den Hefepilz Candida ist stark erhöht (Abb. 5). Es kommt zu gingivalen Ulzerationen mit Gefahr der hämatogenen Streuung der Erreger bis hin zur Sepsis. Menschen mit Einschränkungen der zellulären Abwehr sind zahnmedizinisch als Hochrisikopatienten einzustufen. Sie benötigen engmaschige Betreuung, Überwachung des Keimspektrums (Abb. 6), Prophylaxe mit antibakteriellen Mundspülungen, gezielter Antibiose bei allen schleimhautdurchdringenden Eingriffen und bei Bedarf frühzeitigem Einsatz von Antimykotika. Eine Aussaat von Keimen aus der Mundhöhle ins periphere Blut kann für diese Patienten zu einer lebensbedrohenden Gefahr werden.

Enzymdefekte führen zu organübergreifenden Erkrankungen

Genetisch bedingte Enzymdefekte betreffen in vielen Fällen auch die orale Schleimhaut und den Zahnhalteapparat.[26] Zu diesen zählt das autosomal-rezessiv vererbte Papillon-Lefèvre-Syndrom (PLS) mit einer Mutation im Cathepsin-C-Gen.[15] Das Genprodukt, die lysosomale Protease Cathepsin C, spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung des Epithels und der Aktivierung von Serinproteasen in Immunzellen.[14] Durch den Enzymmangel kommt es zu der krankheitstypischen Palmoplantarkeratose und durch die fehlende Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen zu einer unzureichenden Abwehr bakterieller Antigene.[13] Die überproportionale Vermehrung fakultativer und obligater Anaerobier wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Treponema denticola, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia* und *Fusobacterium nucleatum* induziert eine aggressive frühkindliche,

Abb. 5: Pseudomembranöse Candidiasis der Zunge. – **Abb. 6:** Mikrobiologische Untersuchung des Keimspektrums.

bereits im zweiten bis dritten Lebensjahr auftretende Parodontitis mit bis zu 11 mm tiefen Zahnfleischtaschen bereits an den Milchzähnen und progredientem Abbau des Alveolarknochens. Bei Nichtbehandlung kommt es zum Zahnverlust vor dem siebten Lebensjahr.[29]

Die Ähnlichkeit des bakteriellen Spektrums und des klinischen Verlaufs stellt das Krankheitsbild in die Nähe der präpubertären aggressiven Parodontitis und des durch eine andere Cathepsin-Genmutation verursachten Haim-Munk-Syndroms.[17] Ziel der Therapie ist eine Erhaltung der Zähne zumindest bis ins frühe Erwachsenenalter, um dem Kieferknochen die nötige Zeit zur Ausreifung zwecks der nachfolgenden prothetischen Versorgung zu geben.

Bei der Akatalasie sinkt durch unterschiedliche Mutationen im CAT-Gen die Produktion der Katalase in den Blut- und Gewebezellen bis unter zehn Prozent des Normalwerts. Auch zur gesunden Mundflora gehörige orale Streptokokken wie *S. salivarius* oder *S. mitis* produzieren in ihrem Metabolismus Wasserstoffperoxid (H_2O_2), welches dann mangels Katalase nicht abgebaut werden kann und sich in toxischen Konzentrationen ansammelt. Die Folgen sind Entzündungen und Gangräne des Zahnfleisches und bei voller Ausprägung Methämoglobinbildung im Blut.[28]

Beim Hypophosphatasie(Rathbun)-Syndrom ist durch einen autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekt die Bildung der gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase (ALP) in den Osteoblasten betroffen.[15] ALP hat mehrere Isoformen und wird in den Osteoblasten der Knochen produziert. Sie spaltet anorganisches Pyrophosphat und bildet damit die Basis für die Synthese von Kalziumphosphat. Beim Hypophosphatasie-Syndrom führt die Verminderung von ALP zu Rachitis-ähnlichen Knochenbildungsstörungen und zu kristallinen Ablagerungen von Pyrophosphat in den Nieren und in der Muskulatur. An den Zähnen zeigen sich abnorme Schmelz-, Dentin- und Wurzelzementbildung. Bei der schweren kindlich/adoleszenten Form ist der vorzeitige Milchzahnverlust das erste Alarmzeichen. Die mildere Erwachsenenform und die ausschließlich die Zähne betreffende Odontohypoplasie sind durch mangelnde Zahnmineralisation und Attachmentverlust ohne verifizierbare Entzündung gekennzeichnet. Für die Therapie aggressiver Verlaufsformen wird ein Enzymersatzpräparat, die Asfotase alfa verwendet, bei milderer Ausprägung erfolgt die Therapie symptomatisch. Invasive zahnärztliche Eingriffe sind mit erhöhter Gefahr einer Osteomyelitis verbunden und müssen unter geeigneter antibiotischer Abschirmung durchgeführt werden (Abb. 7).[4]

Orale Inflammation als Teilsyndrom chromosomaler Defekte

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine heterogene Gruppe teils dominant, teils rezessiv vererbter Bindegewebsstörungen mit 13 bekannten Subtypen bei welchem Gene für Faserproteine und für deren Synthese notwendige Enzyme betroffen sind.[23] Beim parodontalen Typ (pEDS) kommt es durch Störungen im Komplementsystem bereits im Kindesalter zu aggressiver Parodontitis.[22] Bei voll ausgeprägten Syndromen sind Hyperlabilität der Gelenke, Hyperelastizität der Haut, Mitralklappenprolaps (floppy valve) und Aneurysmen typische Symptome. Es besteht verstärkte Neigung zu Karies und durch die vulnerable ausgedünnte Mundschleimhaut und brüchiges Bindegewebe eine erhöhte Gefahr für Erosionen und Wunden, welche wiederum Ausgangspunkte für Infektionen sind.[18] Für die krankheitstypisch geschwächte Struktur der Gefäße und Herzklappen stellt eine dentogen verursachte Bakteriämie eine große Gefahr dar. Bei Prothesenträgern ist auf einen guten Sitz des Zahnersatzes zu achten, da die mechanische Belastung zu schlecht heilenden, oft infizierten Ulzera führt. Regelmäßige schonende professionelle Mundhygiene und Plaquekontrolle sind für einen langfristigen Erhalt der Zähne Voraussetzung.

Der häufigste autosomale Chromosomendefekt, das Down-Syndrom (Trisomie 21) ist neben den bekannten somatischen und kognitiven Problemen durch schwere Beeinträchtigungen der Mundgesundheit charakterisiert. Kieferfehlstellungen, Hypo- und Mikrognathie, das Fehlen von Zahnanlagen, Zahnfehlstand, Makroglossie und Speichelverlust durch mangelnden Lippenschluss fördern orale Entzündungen. Zudem liegen auf dem dreifach vorhandenen Chromosom 21 Gene für die Rezeptoren von Interferon α und β. Die nun abnorm hohe Rezeptorenzahl induziert eine Hyperaktivität der T-Lymphozyten mit pathologischen Reaktionen. Die krankheitsbedingt eingeschränkte persönliche Mundhygiene fördert die Etablierung subgingivaler Biofilme. Durch häufig bestehende kardiale Probleme und die Neigung zu Diabetes mellitus wird eine bakteriämische Aussaat von oralen Bakterien zur Gefahr für den Organismus.[8] Eine auf die Bedürfnisse dieser Patientengruppe angepasste zahnärztliche Betreuung ab dem frühen Kindesalter ist ein wichtiger Beitrag zur Erhaltung der Gesamtgesundheit.

Die Vielfalt genetisch getriggerter oraler Entzündungen mit genetischen Ursachen, die von geringfügigen Polymorphismen bis hin zu komplexen Syndromen reichen, erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit und stellt hinsichtlich Prophylaxe und Therapie hohe Anforderungen an das Praxisteam.

„Für die krankheitstypisch geschwächte Struktur der Gefäße und Herzklappen stellt eine dentogen verursachte Bakteriämie eine große Gefahr dar."

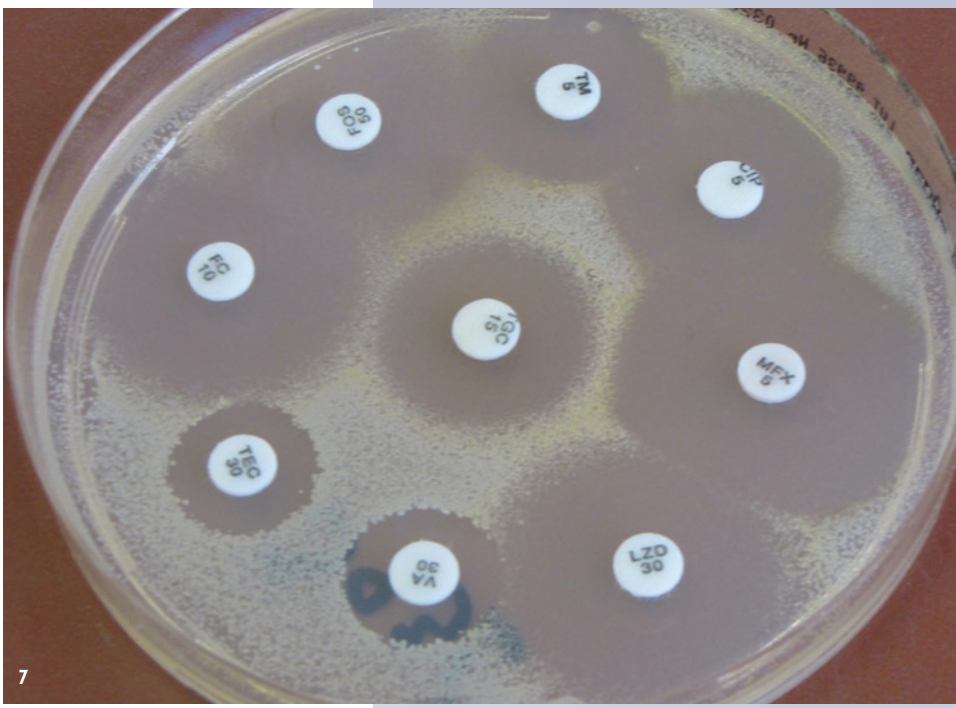


Abb. 7: Antibiogramm als Grundlage für gezielte Antibiose.

kontakt.

DDr. Christa Eder
Guglgasse 6/3/6/1
1110 Wien • Österreich
eder.gasometer@chello.at

Infos zur Autorin

Literatur

Bilder: © DDr. Christa Eder