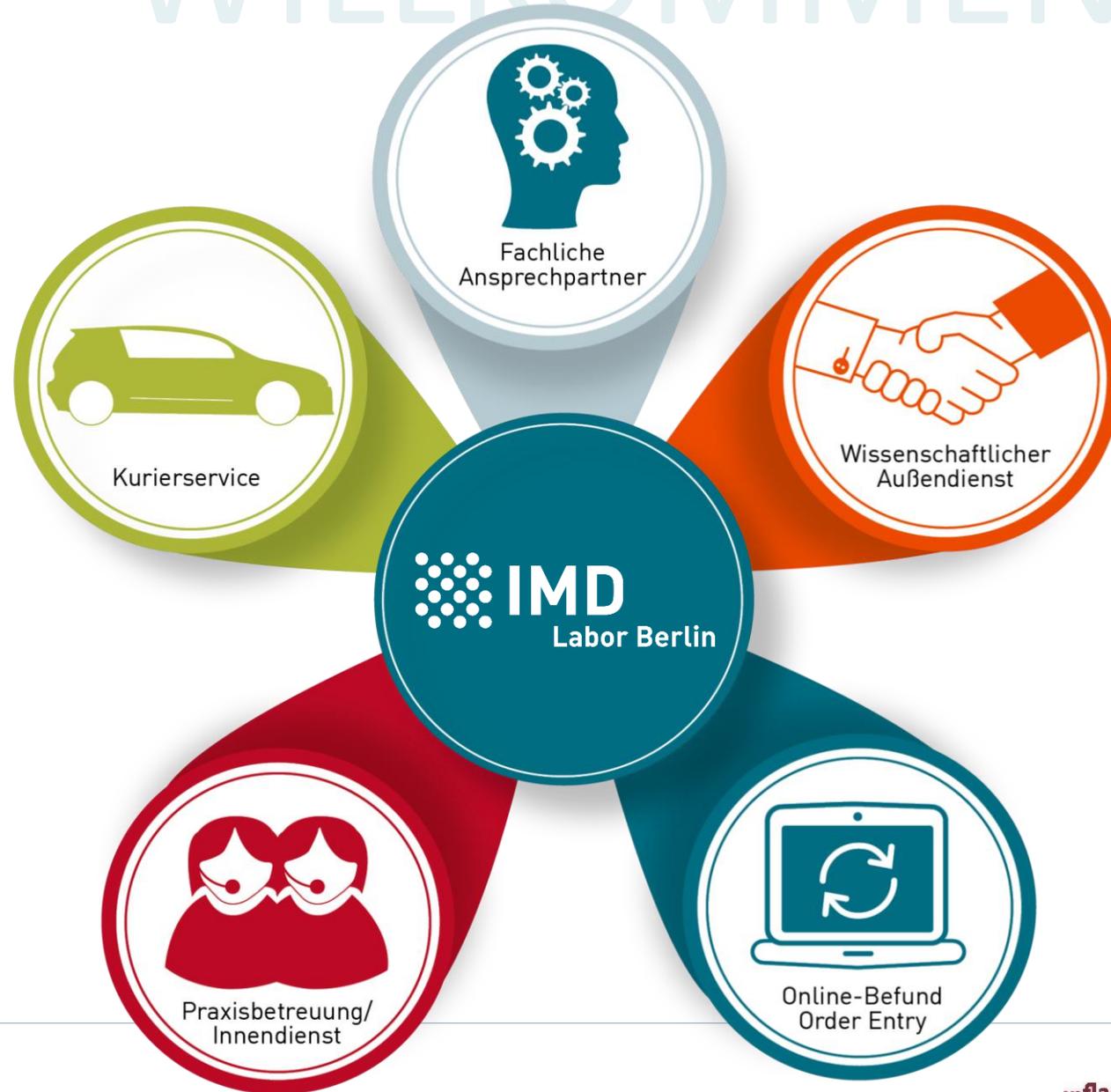


WILLKOMMEN!





Mund und Darm im Dialog

Warum der Darm ein Schlüssel zu oraler Gesundheit ist

Dr. rer. nat. Christiane Kupsch

IMD Berlin MVZ

Erhöhte Entzündungsneigung ist eine Prädisposition für diverse entzündliche Erkrankungen

- ✓ **Parodontitis**
Erciyas K, Clin Invest Med. 2010
- ✓ **Arteriosklerose und Apoplexrisiko**
Szabó GV Pathol Oncol Res. 2011
- ✓ **Diabetes mellitus**
Feng RN, Diabetes Res Clin Pract. 2009
- ✓ **chronisch entzündliche Darmerkrankungen**
Bouma G, Clin Exp Immunol. 1996

Entzündungsneigung ist zum Teil genetisch determiniert

	Gen	Polymorphismus	Effekt	
Proinflammatorische Zytokine	IL-1 α	-889 C/T	gesteigerte Freisetzung	↑
	IL-1 β	+3953 C/T	gesteigerte Freisetzung	↑
	TNF- α	-308 G/A	gesteigerte Freisetzung	↑
	IL-1RN	+2018 T/C	verminderte Freisetzung	↓

Entzündungsneigung beeinflusst den Verlauf von Parodontitis

Individuelle genetische Entzündungsneigung - Ein Risikofaktor für chronisch entzündliche Erkrankungen

Auf ein und denselben Reiz reagiert das Immunsystem jedes Menschen individuell stark. Diese individuelle Entzündungsbereitschaft ist genetisch bedingt

Der Verlauf jeder Immunantwort wird durch die Abfolge pro- und anti-entzündlicher Zytokine reguliert. Die proentzündlichen Schlüsselzytokine Interleukin-1 (IL-1) und TNF- α sind die wichtigsten entzündungsfördernden Signalstoffe. Sie werden nach einem Entzündungsreiz (wie z. B. Bakterien, Pilze, Autoantigene, aber auch Fremdmaterialien) von den Gewebemakrophagen freigesetzt. Die wichtigsten proentzündlichen Effekte von IL-1 und TNF- α sind:

- Stimulation von T- und B-Zellen und Makrophagen
- Aktivierung des Gefäßendothels
- Induktion der Akute-Phase-Reaktion
- Induktion von Fieber, Anorexie und Fatigue im ZNS
- Abbau von Knochen-, Binde- und Fettgewebe (katabole Stoffwechsellage)

Im Falle des IL-1 werden diese proentzündlichen Effekte durch Bindung der beiden Isoformen IL-1 α und IL-1 β an den IL-1-Rezeptor vermittelt. Ein kompetitiver Hemmer dieser Bindung ist der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RN), der zeitlich versetzt ebenfalls von Makrophagen freigesetzt wird und den IL-1-Rezeptor blockiert. Der IL-1RN ist somit der antagonistische, anti-entzündlich wirkende Gegenspieler des IL-1.

Mit welcher Intensität pro- und anti-entzündliche Zytokine nach Makrophagenaktivierung ausgeschüttet werden, wird durch folgende Varianten (Polymorphismen) in den Genen dieser Zytokine bestimmt:

Gen	Polymorphismus	Effekt
IL-1A	- 889 C \rightarrow T	gesteigerte Freisetzung \uparrow
IL-1B	+ 3953 C \rightarrow T	gesteigerte Freisetzung \uparrow
TNFA	- 308 G \rightarrow A	gesteigerte Freisetzung \uparrow
IL-1RN	+ 2018 T \rightarrow C	verminderte Freisetzung \downarrow

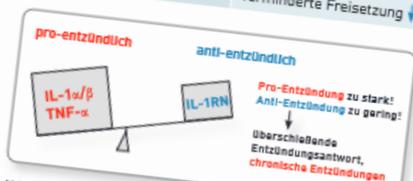


Abb. 1 Polymorphismen in den Genen für IL-1, TNF- α und IL-1RN können zu einer zu starken und ungebremsten Entzündungsantwort führen. Da die Polymorphismen in den proentzündlichen Zytokinen IL-1 α , IL-1 β und TNF- α eine vermehrte Synthese bewirken, kommt es bei deren Vorhandensein zu einer verstärkten Entzündungsantwort. Liegt zeitgleich der Polymorphismus im IL-1RN vor, wird dieser vermindert freigesetzt, d. h. es fehlt zusätzlich die Entzündungshemmung.

Auf Grund der herausragenden Bedeutung der proentzündlichen Schlüsselzytokine TNF- α und IL-1 sowie dessen Gegenspieler IL-1RN für die individuelle Entzündungsneigung hat es sich durchgesetzt, anhand der jeweils vorliegenden genetischen Konstellationen eines Patienten die Entzündungsneigung zu graduieren (siehe Abb. 2). So werden Patienten mit Entzündungsgrad 0 und 1 als Low-Responder bezeichnet, da eine normale Entzündungskapazität vorliegt. Bei GRAD 3- und 4-Patienten, sogenannten High-Respondern, liegt hingegen genetisch determiniert eine stark erhöhte Entzündungsbereitschaft vor.

Chronisch entzündliche Erkrankungen treten bei High-Responderpatienten häufiger und mit stärkerer Progression auf

Bei einer Vielzahl systemischer Entzündungserkrankungen, wie z. B. Diabetes, Multiple Sklerose, chronische Bronchitis, Asthma, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Periostitis, Osteomyelitis oder Osteoporose ist die Bedeutung des IL-1 bzw. TNF- α -Genotyps durch Studien belegt. Bei High-Responderpatienten (Grad 3 - 4) ist der auslösende Entzündungsreiz (Bakterien, Autoantigene, Fremdmaterial etc.) zwar kausal beteiligt, die betroffenen Patienten überreagieren aber letztendlich auf den Auslöser. Die gesteigerte Entzündungsreaktion stellt daher die eigentliche Krankheitsursache und zeitgleich das wichtigste Symptom dar. Die Bestimmung des genetischen Entzündungsgrades ist hilfreich bei der Erkennung von Risikopatienten, hat aber auch therapeutische Konsequenzen:

Bei High-Respondern ist therapeutisch neben der Elimination auslösender Reize eher eine begleitende anti-entzündliche, keinesfalls aber eine immunstimulierende Therapie

Im Gegensatz dazu sollte bei Normorespondern die Elimination des auslösenden Reizes oberstes Therapieziel sein. Bei erregerebedingten Prozessen wäre dann, anders als bei High-Respondern, auch eine zusätzliche Immunstimulation sinnvoll.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	
Genetische Entzündungsneigung Zytokinpolymorphismen	GRAD 4		
IL1A	-889	CT	
IL1B	+3953	CT	
IL1RN	+2018	TC	
TNFA	-308	AA	

Abb. 2 Musterbefund eines High-Responderpatienten mit genetischer Entzündungsneigung GRAD 4.

Der Schweregrad einer Parodontitis ist abhängig vom genetischen Entzündungsgrad

Anaerobe Markerkeime und andere Entzündungsreize gelten als Auslöser der Parodontitis. Verantwortlich für die Zerstörung des Zahnhalteapparates ist letztlich aber die körpereigene Entzündungsreaktion, deren Intensität von den genannten Polymorphismen abhängt. High-Responder haben ein signifikant erhöhtes Risiko für chronische und aggressive Verlaufsformen der Parodontitis. Das Risiko eines Zahnverlustes ist bei Trägern der genannten Polymorphismen um das 2,7 fache erhöht und die Kombination von Rauchen und einem positiven IL-1-Genotyp erhöht die Häufigkeit des Zahnverlustes sogar um den Faktor 7,7. Bei High-Respondern sollte daher neben einer intensivierten Therapie (engmaschiges Recall) und einer optimalen Prophylaxe (Mundhygiene, Raucherentwöhnung) auch ein anti-entzündlicher Therapieansatz gewählt werden. Immunstimulierende Maßnahmen sind zu vermeiden.

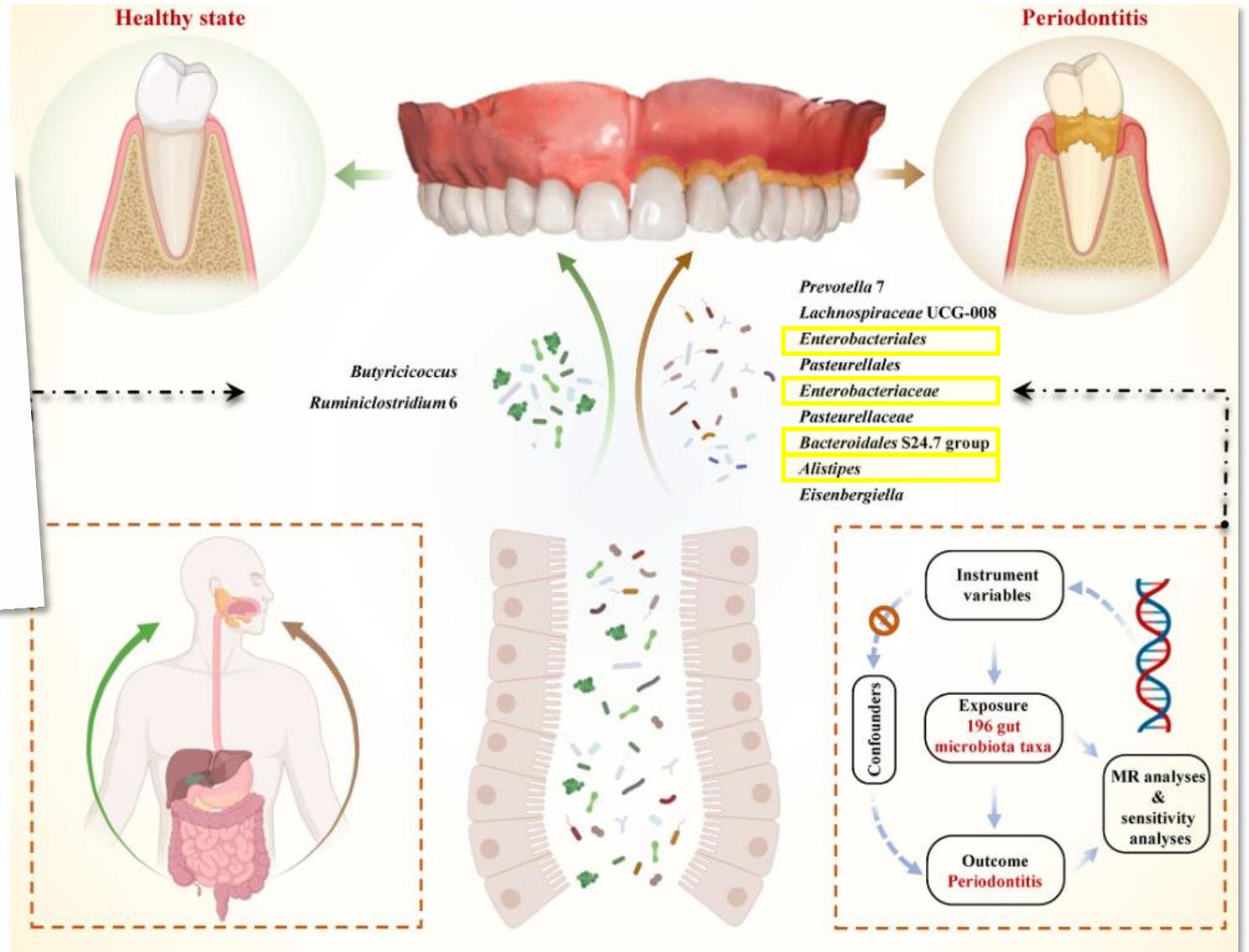
Entzündungsmediatoren aus dem Darm beeinflussen Parodontitis

Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study

Shulu Luo, Weiran Li, Qianqian Li, Mengqi Zhang, Xun Wang, Shuyi Wu* and Yan Li*

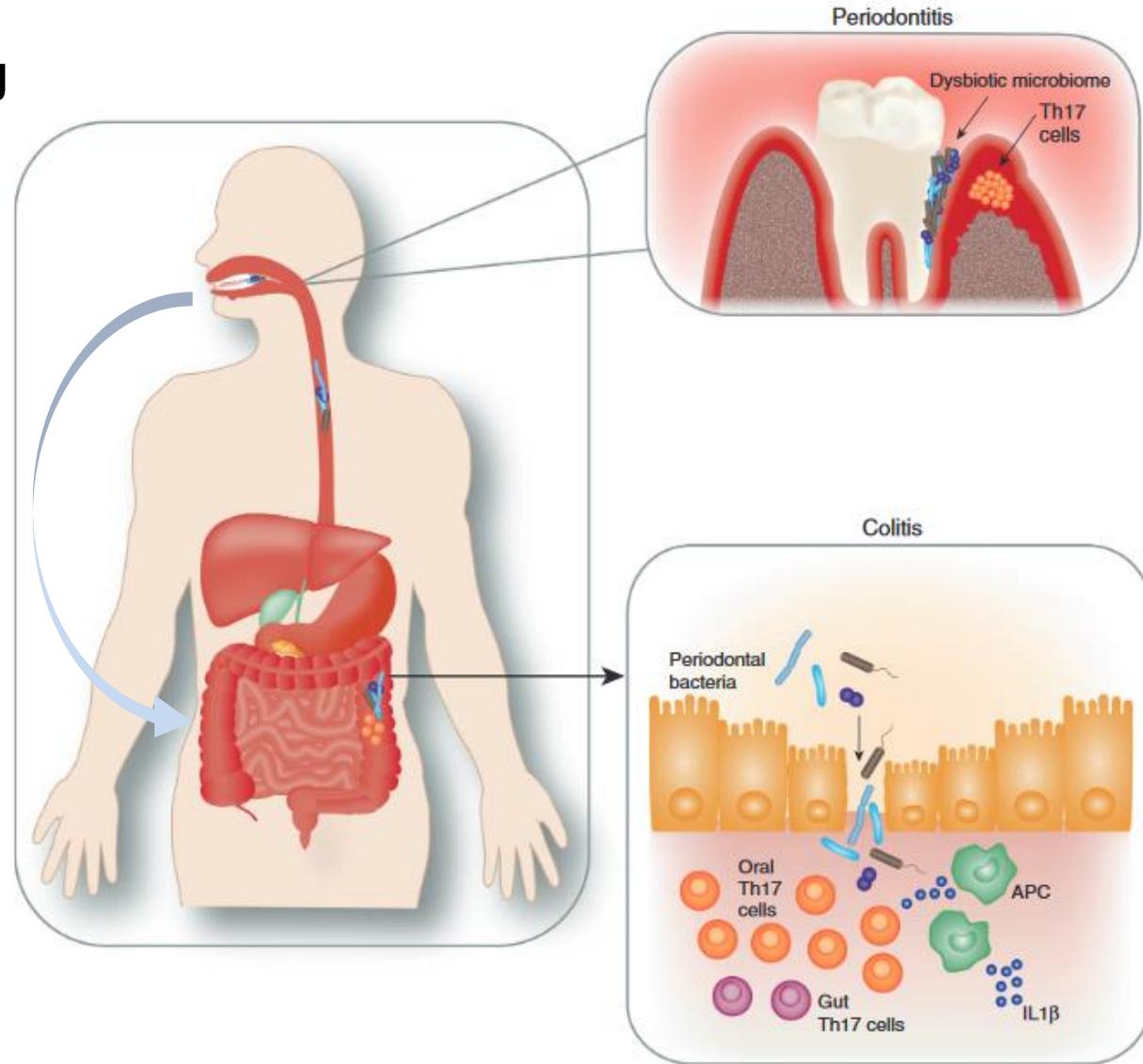
Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China

Diese Bakterien tragen immunogene Lipopolysaccharide (LPS) → ↑Zytokinausschüttung



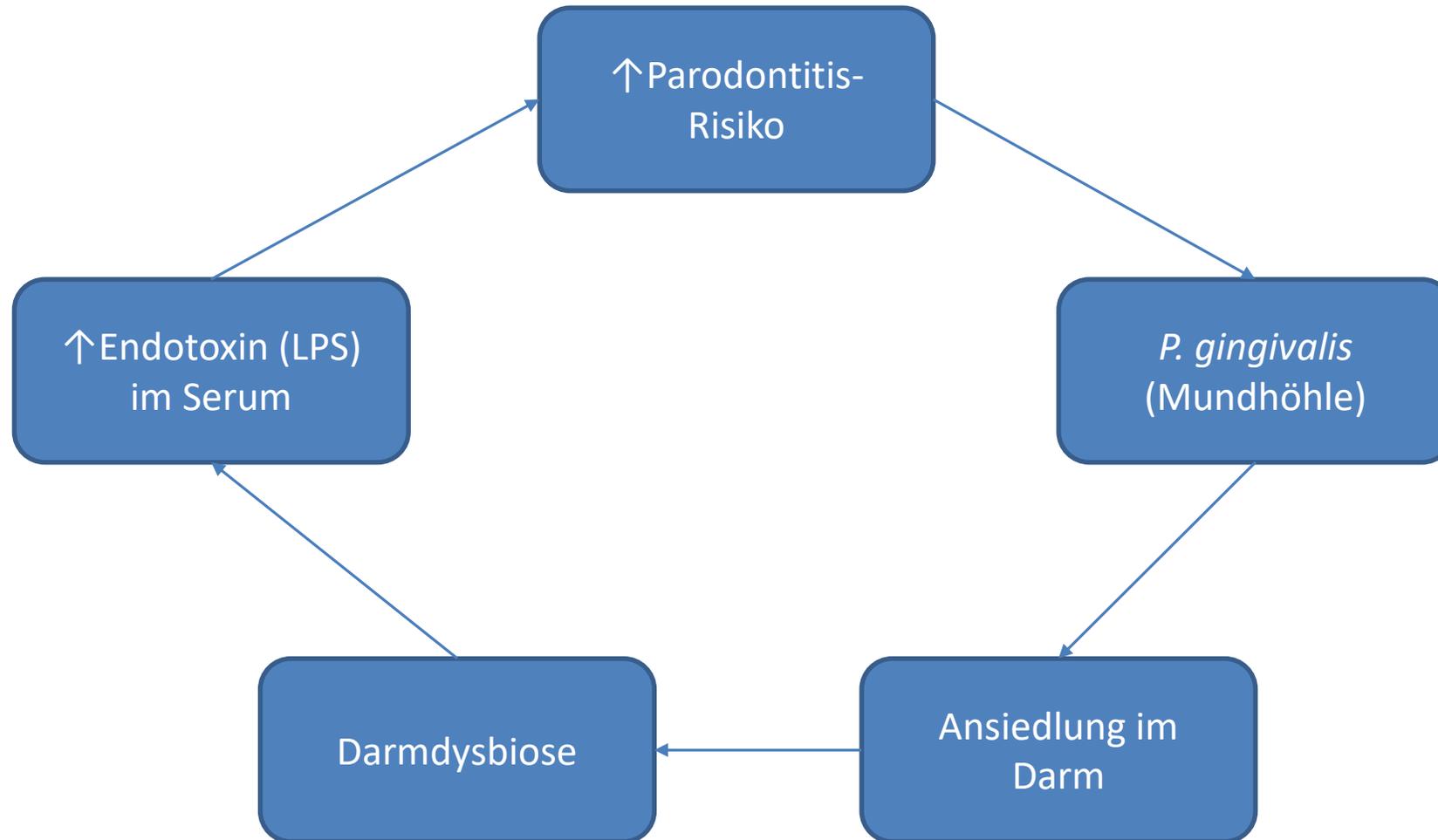
Porphyromonas gingivalis beeinflusst die Darmmikrobiota

- 1,5 Liter Speichel pro Tag
- $1,5 \cdot 10^{12}$ Bakterien

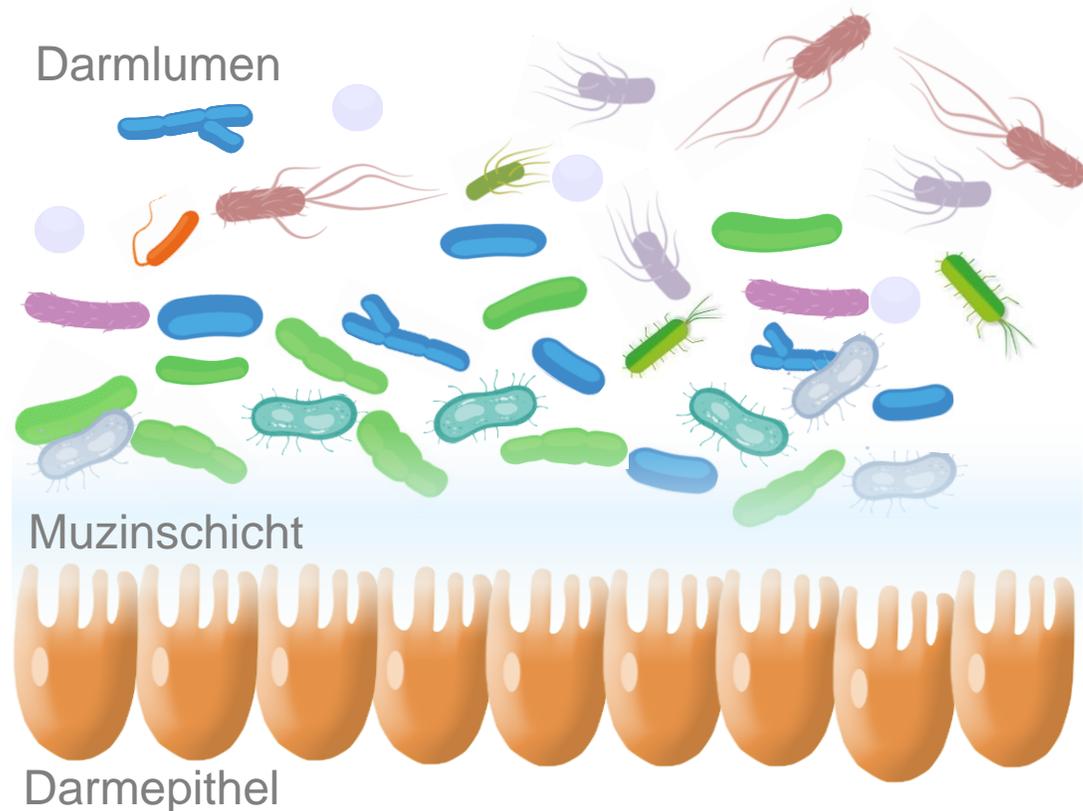


Dysbiose
Epithelschädigung
Entzündung

Porphyromonas gingivalis beeinflusst die Darmmikrobiota



Hauptaufgaben der Darmbakterien



Proteobakterien

Eiweißabbau, bilden Endotoxine (**LPS**), proentzündlich

Ballaststoffabbauende Bakterien

vermitteln „Kolonisationsresistenz“ → erhalten die Symbiose

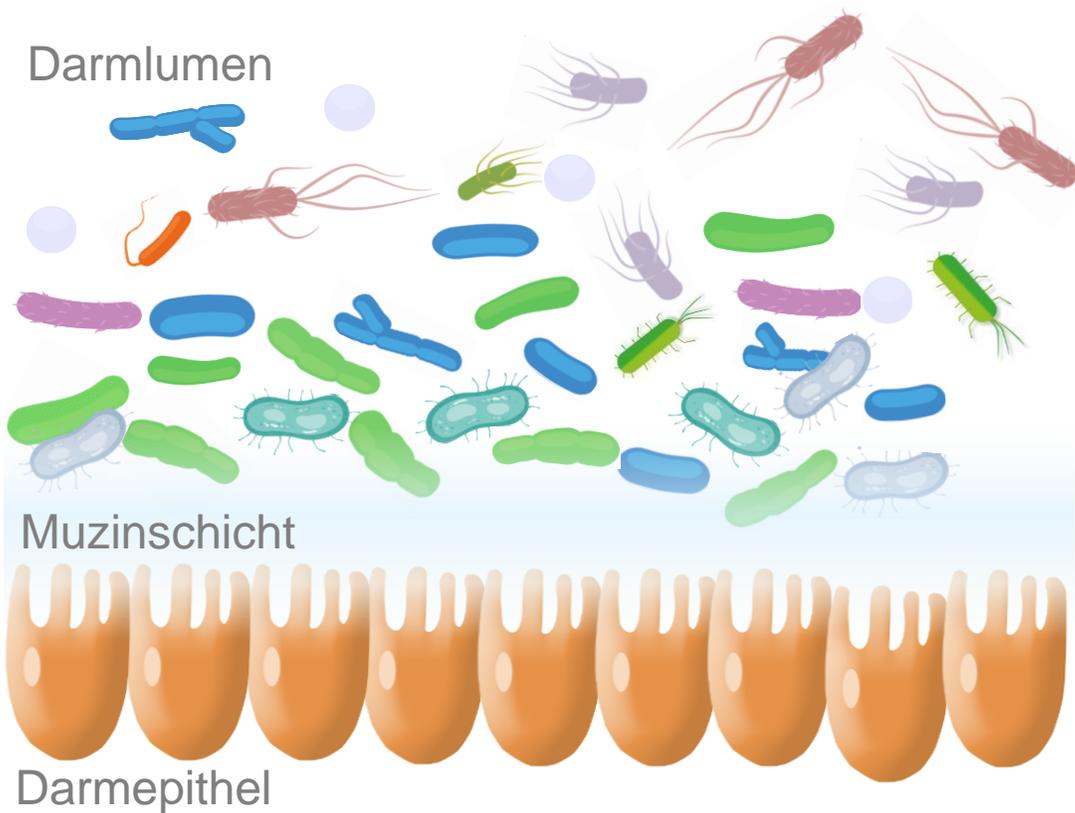
Butyratbildende Bakterien

Energieversorgung, antiinflammatorisch, barriestärkend

Muzinbildende Bakterien

regulieren Schleimschicht → barriestärkend

Hauptaufgaben der Darmbakterien



Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)			
Dysbiose-Index	1	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	3,6	> 2,5	■ ●
Butyratbildung	normal	normal	■ ●
Mukosaprotektion	normal	normal	■ ●
Kolonisationsresistenz	normal	normal	■ ●
Proinflammatorische Bakterien	normal	normal	● ■

<u>Butyratbildung</u>			
Anaerobutyricum hallii	leicht vermindert	normal	■ ● ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Eubacterium rectale	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
<u>Mukosaprotektion</u>			
Akkermansia muciniphila	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Lactobacillus spp.	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
<u>Kolonisationsresistenz</u>			
Bacteroides spp.	vermindert	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Bifidobacterium spp.	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Lactobacillus spp.	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
<u>Proinflammatorische Bakterien</u>			
Proteobacteria gesamt	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Enterobacteriaceae	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
E. coli & Shigella spp.	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
<u>weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien</u>			
<u>Actinobacteria</u>			
Actinobacteria gesamt	normal	normal	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Hauptaufgaben der Darmbakterien

Mikrobiotaprofile

€

- Quantitatives Mikrobiotaprofil + A1 ST-Set 64,68
 Mykologie (Kultur)
 Immunmodulierende Bakterien, Ballaststoffverwerter,
 Proinflammatorische Bakterien, Mykologie, pH-Wert

- Molekulargenetisches A2 ST-Set 134,07
 Mikrobiotaprofil (PCR)
 Dysbiose-Index, bakt. Diversität, Butyratbildung, Mukosaprotektion,
 Ballaststoffverwerter, Proinflammatorische Bakterien, pH-Wert

- Funktionelles Mikrobiotaprofil A2 ST-Set 169,03
 (PCR + Kultur)
 Dysbiose-Index, bakt. Diversität, Butyratbildung, Mukosaprotektion,
 Ballaststoffverwerter, Proinflammatorische Bakterien, Immunmodu-
 lierende Bakterien, Histamin-bildende Bakterien, Mykologie, pH-Wert

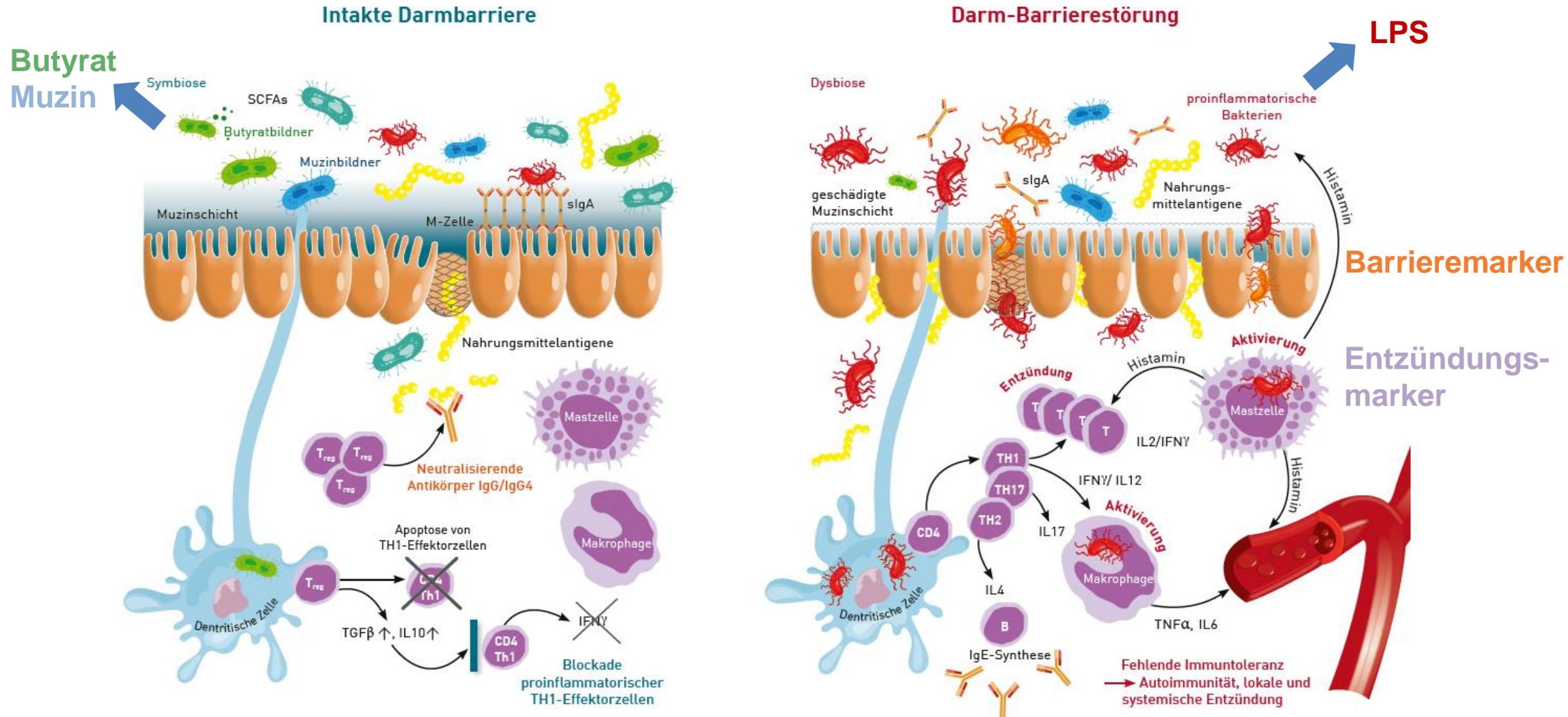
https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Anforderungsscheine/Anforderungsschein_Mikrobiom_Selbstzahler.pdf



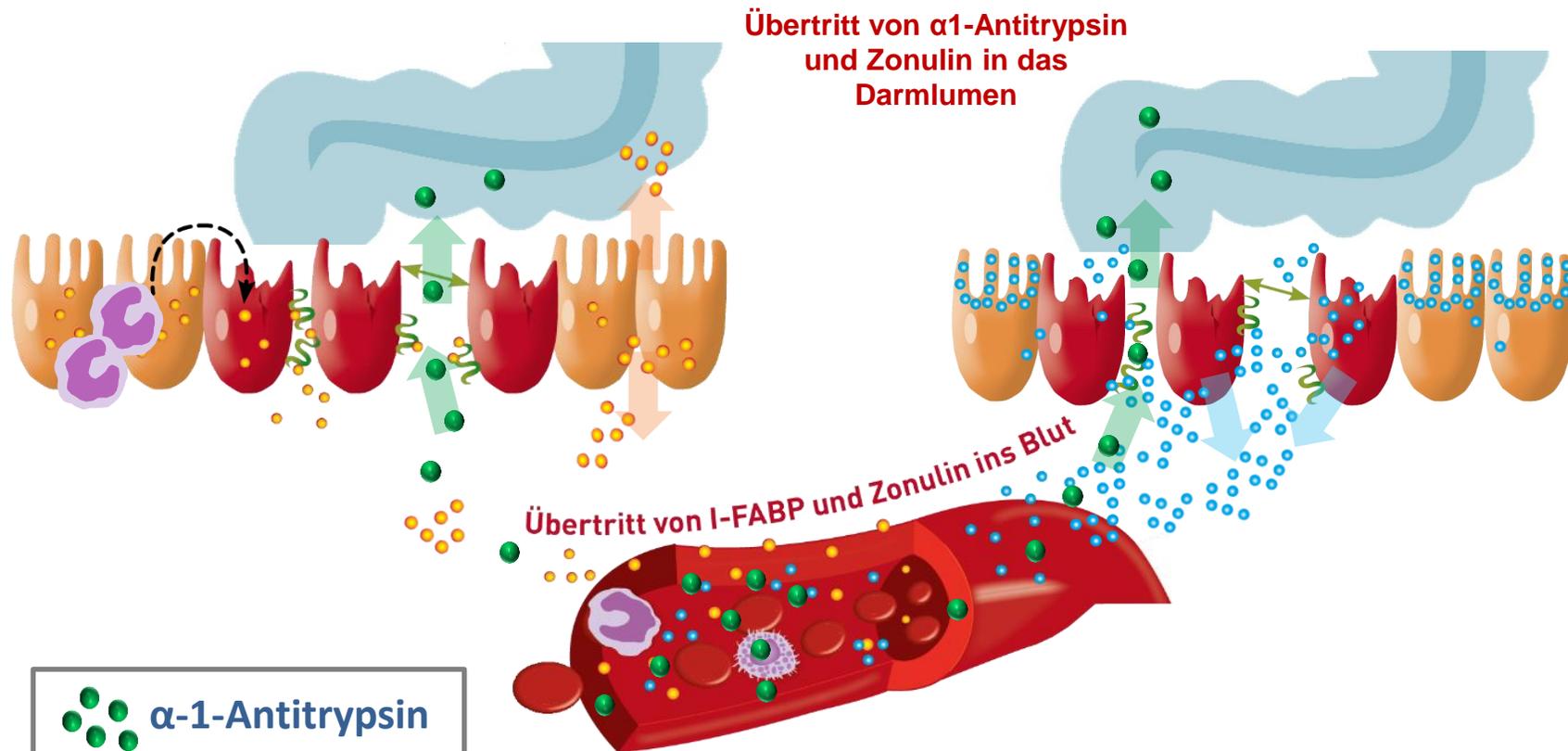
Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)			
Dysbiose-Index	1	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	3,6	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	normal	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	normal	normal	
<u>Butyratbildung</u>			
Anaerobutyricum hallii	leicht vermindert	normal	
Eubacterium rectale	normal	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
<u>Mukosaprotektion</u>			
Akkermansia muciniphila	normal	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
<u>Kolonisationsresistenz</u>			
Bacteroides spp.	vermindert	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
<u>Proinflammatorische Bakterien</u>			
Proteobacteria gesamt	normal	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	normal	normal	
<u>weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien</u>			
<u>Actinobacteria</u>			
Actinobacteria gesamt	normal	normal	

Dysbiose kann Ursache für Entzündung und Barrierestörung sein



Barrieremarker: Alpha-1-Antitrypsin, Zonulin und I-FABP



-  α -1-Antitrypsin
-  Zonulin
-  I-FABP
-  tight junctions

Stuhl

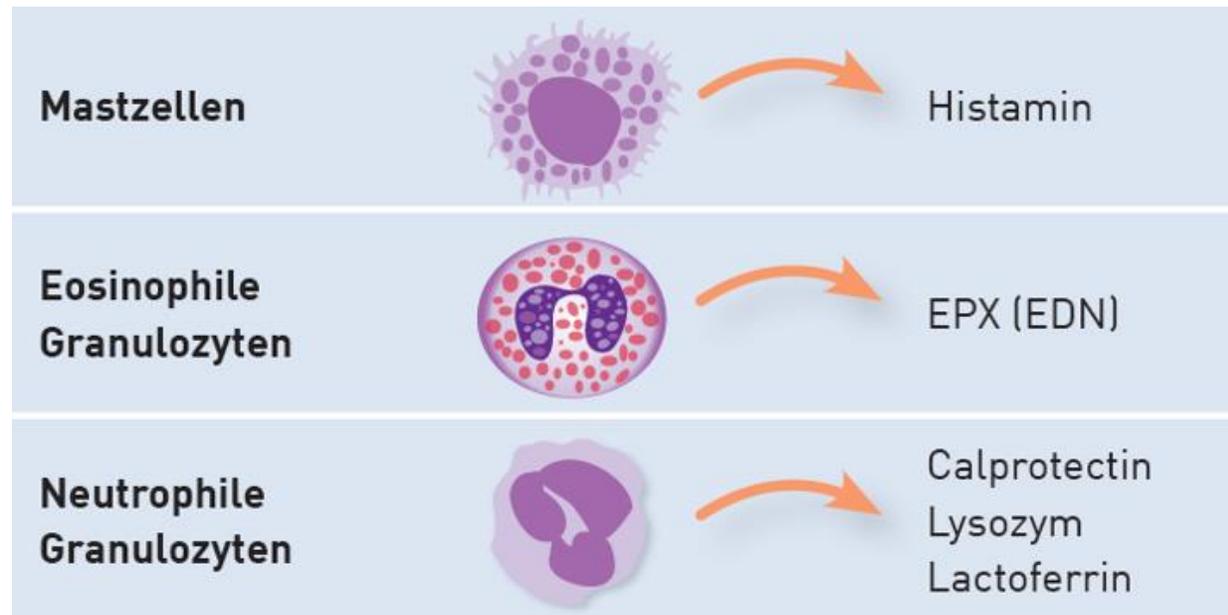
Durchtritt von α -1-Antitrypsin bei **erhöhter Durchlässigkeit**

Neubildung und Freisetzung von Zonulin bei **Entzündungen**

Freisetzung von I-FABP bei **Epithelschädigung/reizung**

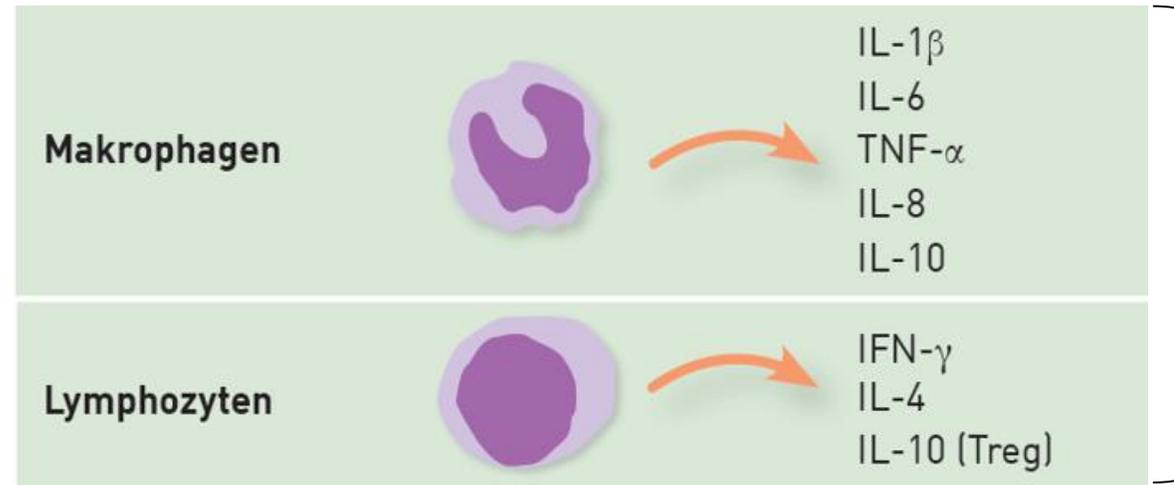
Serum

Entzündungsmarker im Stuhl



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Histamin (ELISA)	1224	ng/g	< 600
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	228	µg/g	< 50
EPX (EDN) (ELISA)	1662	ng/g	< 1358
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	198	µg/g	< 268
Zonulin im Stuhl (ELISA)	177	ng/g	< 145

Entzündungsmarker im Stuhl

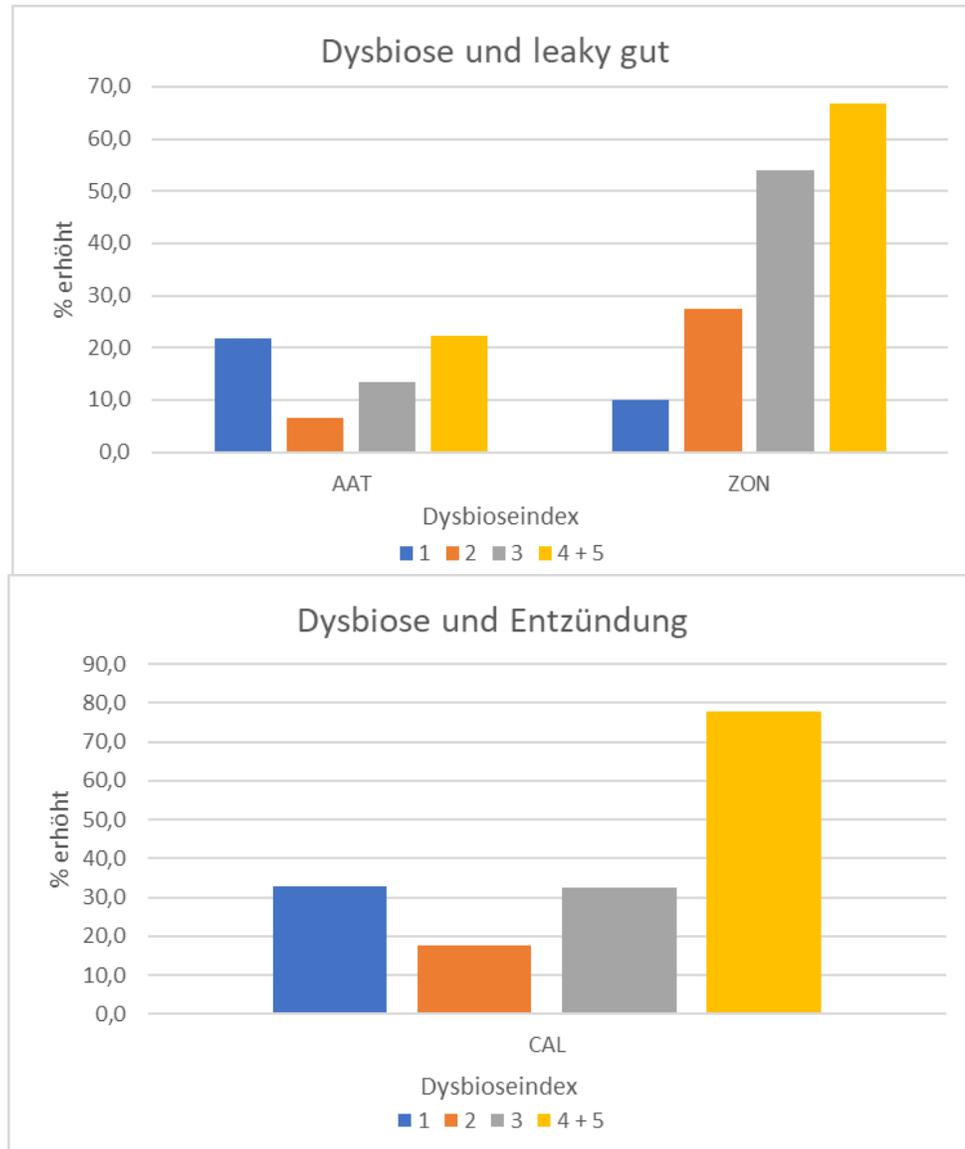


neue
Entzündungsmarker
Zytokinprofil im Stuhl

Untersuchung	Wert		Referenzbereich	
Histamin (ELISA)	305	ng/g	< 600	normal
Zytokinprofil im Stuhl (ECLIA)				
IL-1b im Stuhl	84,4	pg/g	< 61	erhöht
IL-6 im Stuhl	43,7	pg/g	< 67	normal
TNF alpha im Stuhl	121,4	pg/g	< 58	erhöht
IL-8 im Stuhl	33,2	pg/g	< 162	normal
IFN gamma im Stuhl	297,5	pg/g	< 253	erhöht
IL-4 im Stuhl	6,0	pg/g	< 7	normal
IL-10 im Stuhl	27,9	pg/g	8 - 30	normal
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	43	μ g/g	< 50	normal
EPX (EDN) (ELISA)	126	ng/g	< 1358	normal
Lysozym (ELISA)	178	ng/g	< 600	normal

Dysbiose kann Ursache für Entzündung und Barrierestörung sein

→ Untersuchung der Mikrobiota kann die Ursachen eingrenzen:



IMD Labor Berlin-Potsdam		Ärztlicher Befundbericht	
Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)			
Dysbiose-Index	5	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	0,9	> 2,5	● ● ● ● ●
Butyratbildung	vermindert	normal	● ● ● ● ●
Mukosaprotektion	normal	normal	● ● ● ● ●
Kolonisationsresistenz	normal	normal	● ● ● ● ●
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	● ● ● ● ●
<u>Butyratbildung</u>			
Anaerobutyricum hallii	leicht vermindert	normal	● ● ● ● ●
Eubacterium rectale	normal	normal	● ● ● ● ●
Faecalibacterium prausnitzii	leicht vermindert	normal	● ● ● ● ●
<u>Mukosaprotektion</u>			
Akkermansia muciniphila	normal	normal	● ● ● ● ●
Faecalibacterium prausnitzii	leicht vermindert	normal	● ● ● ● ●
Lactobacillus spp.	normal	normal	● ● ● ● ●
<u>Kolonisationsresistenz</u>			
Bacteroides spp.	normal	normal	● ● ● ● ●
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	● ● ● ● ●
Bifidobacterium spp.	normal	normal	● ● ● ● ●
Lactobacillus spp.	normal	normal	● ● ● ● ●
<u>Proinflammatorische Bakterien</u>			
Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	● ● ● ● ●
Enterobacteriaceae	normal	normal	● ● ● ● ●
E. coli & Shigella spp.	stark erhöht	normal	● ● ● ● ●
pH-Messung	8,0	5,5 - 6,5	erhöht

→ Hier: ▲ Proteobakterien, ▼ Butyratbildung

Entzündung kann durch Dysbiosen im Darm entstehen

Der Darm ist eine zusätzliche Quelle für Entzündung!

Beeinflusst durch

- Genetik
- Ernährung
- Umwelttoxine

Beeinflussbare Quellen:

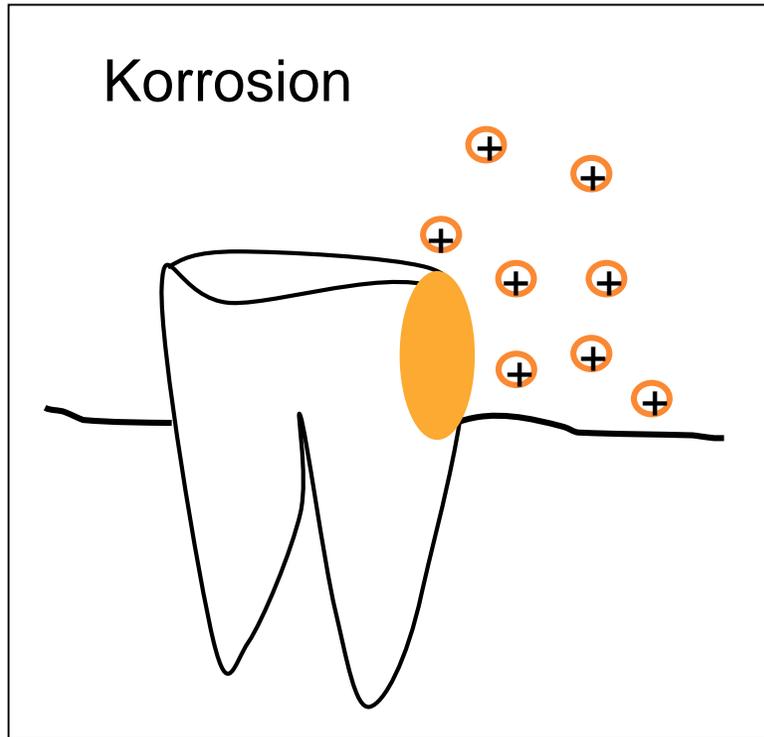
Rauchen, Alkohol, Zusatzstoffe in Nahrungsmitteln, Zahnersatz?

Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study

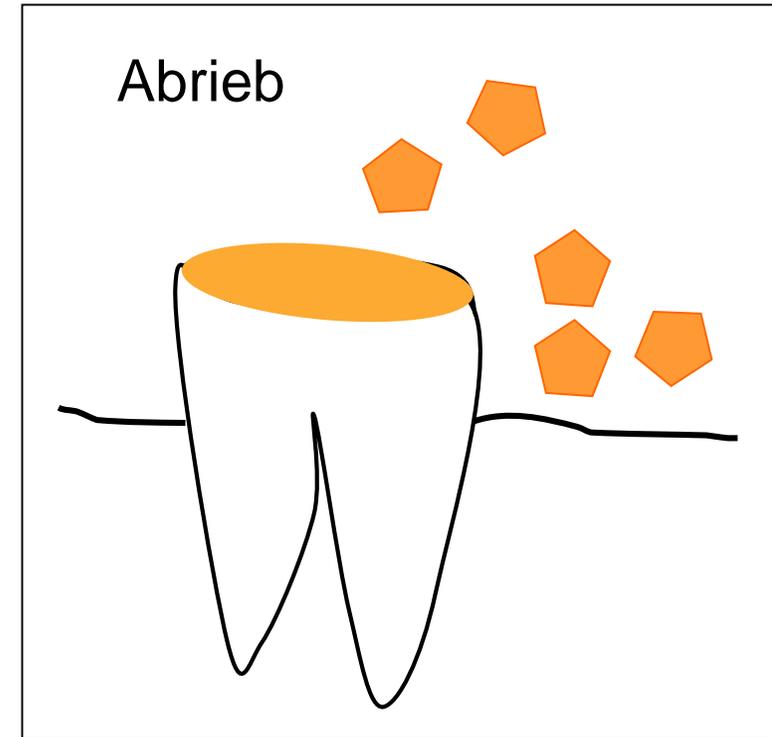
Shulu Luo, Weiran Li, Qianqian Li, Mengqi Zhang, Xun Wang, Shuyi Wu* and Yan Li*

Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China

Kann Zahnersatz das Mikrobiom verändern?



-> Multielementanalyse im
Morgenspeichel



-> Multielementanalyse im
Kaugummispeichel

Kombination möglich!

Multielementanalyse (MEA) kombiniert

Die Analyse des Profils Legierungsmetalle erfolgte im kombinierten Morgen- und Kaugummispeichel mittels ICP-MS

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Gold	23,8 µg/l	< 2,0
Palladium	< 0,2 µg/l	< 1,2
Platin	5,2 µg/l	< 0,2
Gallium	< 0,2 µg/l	< 0,2
Indium	< 0,2 µg/l	< 0,2
Iridium	< 0,2 µg/l	< 0,2
Kupfer	73,5 µg/l	< 17,0
Silber	17,3 µg/l	< 0,2
Zinn	43,2 µg/l	< 2,0
Quecksilber	31,0 µg/l	< 1,5
Cer	<0,02 µg/l	< 0,02
Chrom	0,4 µg/l	< 0,5
Kobalt	< 0,2 µg/l	< 0,3
Mangan	0,6 µg/l	< 4,0
Molybdän	< 0,2 µg/l	< 0,8
Nickel	< 0,2 µg/l	< 1,2
Vanadium	< 0,2 µg/l	< 0,3
Aluminium	84,3 µg/l	< 50,0
Antimon	< 0,2 µg/l	< 0,2
Barium	10,7 µg/l	< 11,5
Strontium	34,6 µg/l	< 94,0
Zink	59,7 µg/l	< 145
Zirkonium	< 2,0 µg/l	< 2,0
Cadmium	< 0,2 µg/l	< 0,2
Titan	25,4 µg/l	< 44,0

Permanente Exposition

- Die kommt auch im Darm an
- Interagiert dort mit den Darmbakterien → wie?

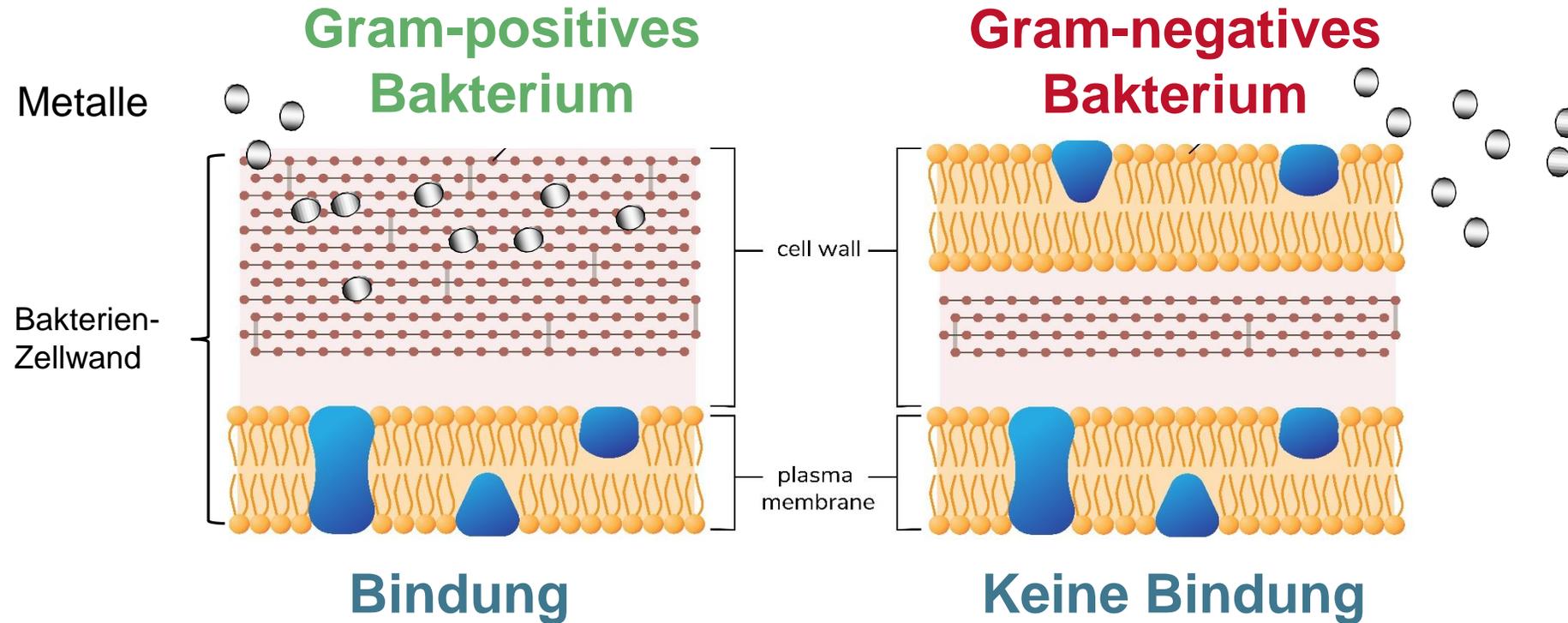
Materialbelastung (Speichel) €

Legierungsmetalle			
Al, Sb, Ba, Cd, Ce, Cr, Ga, Au, In, Ir, Co, Cu, Mn, Mo, Ni, Pa, Pt, Hg, Ag, Sr, Ti, V, Zn, Zr, Sn			
<input type="checkbox"/>	Morgenspeichel	Sp	104,92
<input type="checkbox"/>	Kaugummispeichel	Sp	104,92
<input type="checkbox"/>	kombinierter Speichel	Sp	104,92
<input type="checkbox"/>	Kunststoffprofil (Morgen- oder Basalspeichel)	Sp	132,88
	BISGMA, BPA, MMA, TEGDMA, UDMA		

Einzelanalyse
 ie Metall Sp 23,90

https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Anforderungsscheine/SI_Anforderung_ZA_IGEL.pdf

Metallbindung durch gram-positive Darmmikrobiota



→ Ausscheidung
mit dem Stuhl

Dysbiose bei Metallbelastung des Speichels

- Butyratbildner (**grampositiv**) bei Metallbelastung des Speichels **vermindert**
- Proteobakterien (**gramnegativ**) bei mäßiger Metallbelastung **erhöht**

	Butyratbildner vermindert
>10x Metall	64%
>5x Metall	40%
<5x Metall	25%

→ nehmen mit steigender Metallbelastung immer mehr ab

	Proteobacteria erhöht
>10x Metall	14%
>5x Metall	55%
<5x Metall	22%

→ unempfindlich gegenüber mäßiger Metallbelastung

Andere Bakterien wie Akkermansia oder Lactobacillus aber nicht betroffen

Dysbiose bei Metallbelastung des Speichels

- Butyratbildner (**grampositiv**) bei Metallbelastung des Speichels **vermindert**
- Proteobakterien (**gramnegativ**) bei mäßiger Metallbelastung **erhöht**

	Butyratbildner vermindert
>10x Metall	64%
>5x Metall	40%
<5x Metall	25%

	Proteobacteria erhöht
>10x Metall	14%
>5x Metall	55%
<5x Metall	22%



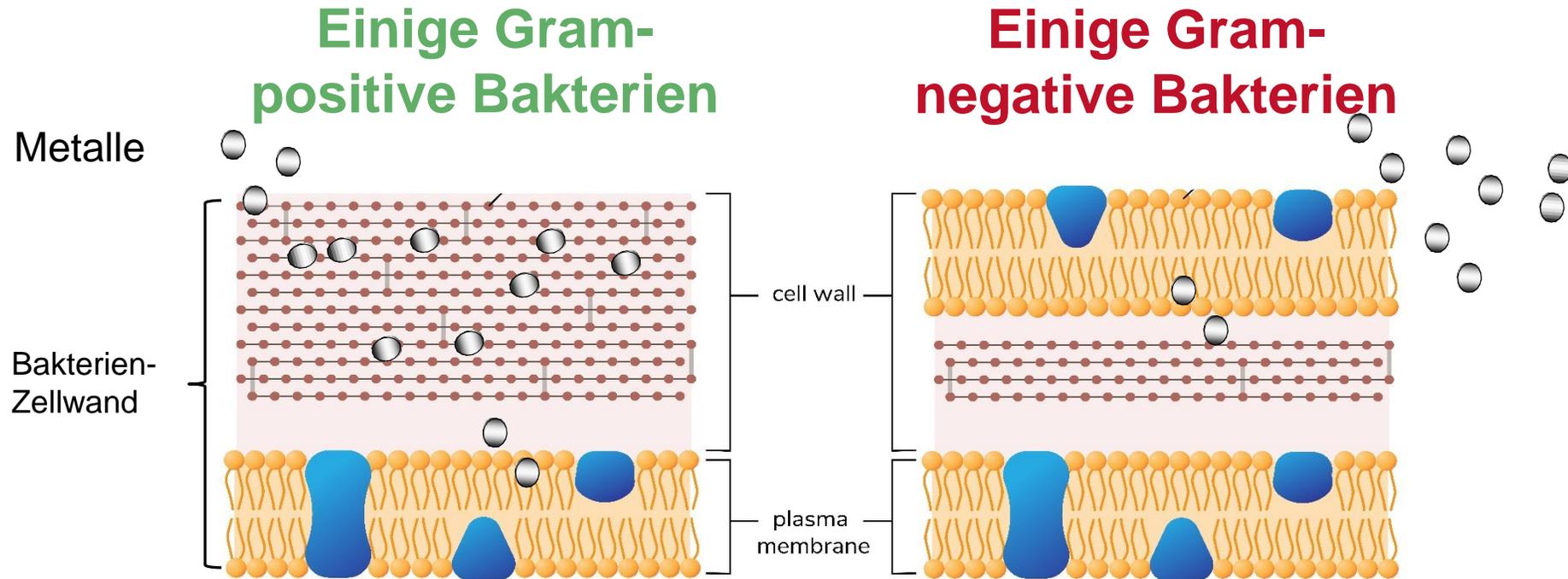
Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Wert	Referenzbereich
--------------	------	-----------------

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Parameter	Wert	Referenzbereich	Skala
Dysbiose-Index	5	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	1,0	> 2,5	●■■■■
Butyratbildung	vermindert	normal	●■■■■
Mukosaprotektion	vermindert	normal	●■■■■
Kolonisationsresistenz	normal	normal	■■■■●
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	■■■■●

Dysbiose bei Metallbelastung des Speichels



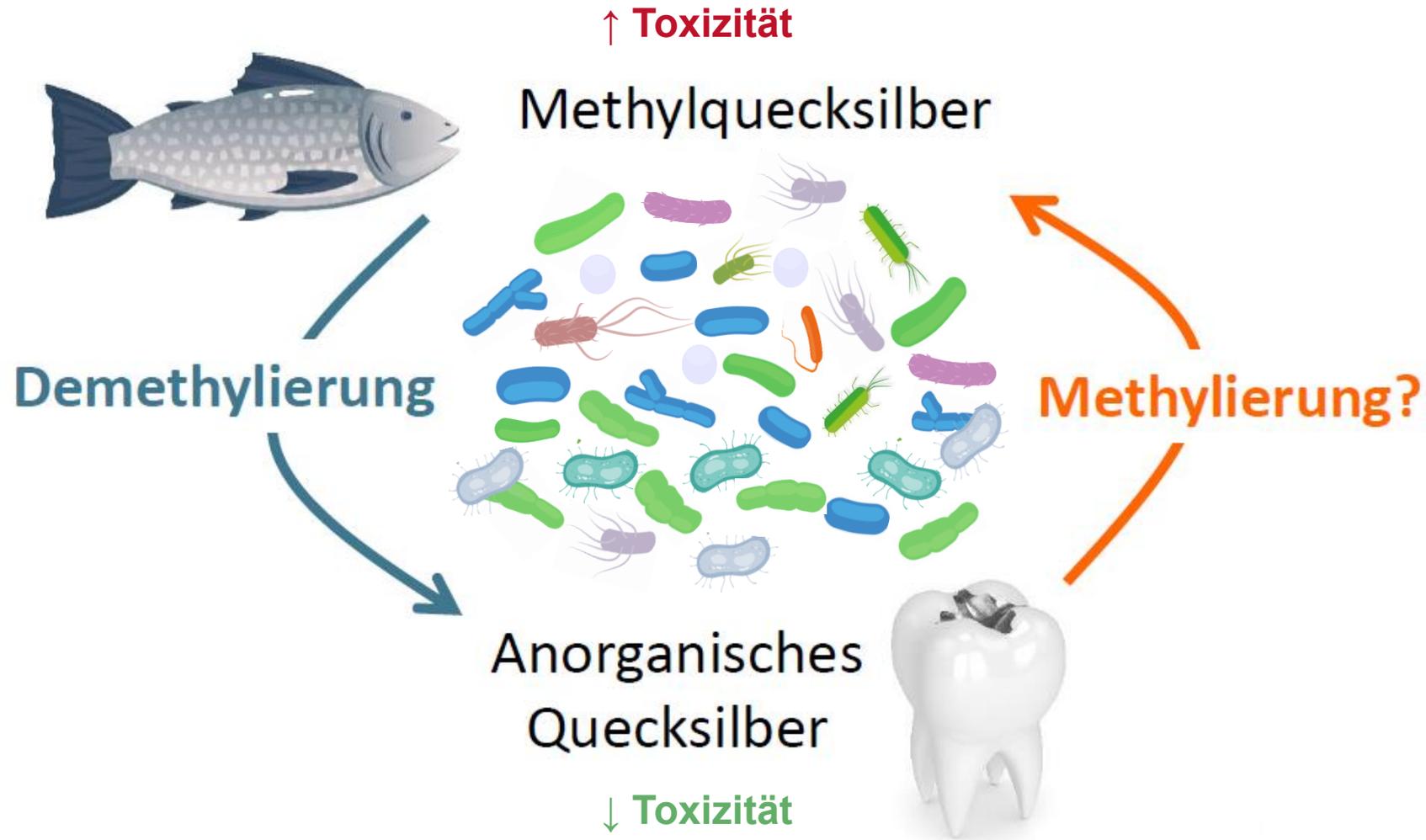
**Bindung + Aufnahme
in die Zelle?**

**↑ Toxische Wirkung auf
das Bakterium**

**↓ Aufnahme in die Zelle?
Metallresistenzgene?
Detoxifizierung?**

**↓ Toxische Wirkung auf
das Bakterium**

Darmbakterien demethylieren Methylquecksilber



Auch Bisphenol A verändert das Darm-Mikrobiom

Material: Speichel

Untersuchung

Ergebnis Einheit Referenzbereich*

Toxikologie

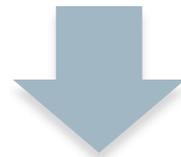
Kunststoffe i. Speichel (LC-MS/HPLC)

Material	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
UDMA Urethandimethacrylat	<1.0	µg/l	< 1.0
TEGDMA Triethylenglycoldimethacrylat	<1.0	µg/l	< 1.0
BisGMA Bisphenolglycidylmethacrylat	<1.0	µg/l	< 1.0
BPA Bisphenol A	14.6	µg/l	< 1.0
MMA Methylmethacrylat	<10.0	µg/l	< 10.0

Interpretation

Hinweis auf eine Belastung des Speichels mit Bisphenol A.

Materialbelastung (Speichel)		€
Legierungsmetalle Al, Sb, Ba, Cd, Ce, Cr, Ga, Au, In, Ir, Co, Cu, Mn, Mo, Ni, Pa, Pl, Hg, Ag, Sr, Ti, V, Zn, Zr, Sn		
<input type="checkbox"/>	Morgenspeichel	Sp 104,92
<input type="checkbox"/>	Kaugummispeichel	Sp 104,92
<input type="checkbox"/>	kombinierter Speichel	Sp 104,92
<input type="checkbox"/>	Kunststoffprofil (Morgen- oder Basalspeichel) BISGMA, BPA, MMA, TEGDMA, UDMA	24h Sp 132,88
<input type="checkbox"/>	Einzelanalyse	ie Metall Sp 23,90



↓ bakterielle Diversität
↓ Butyratbildung

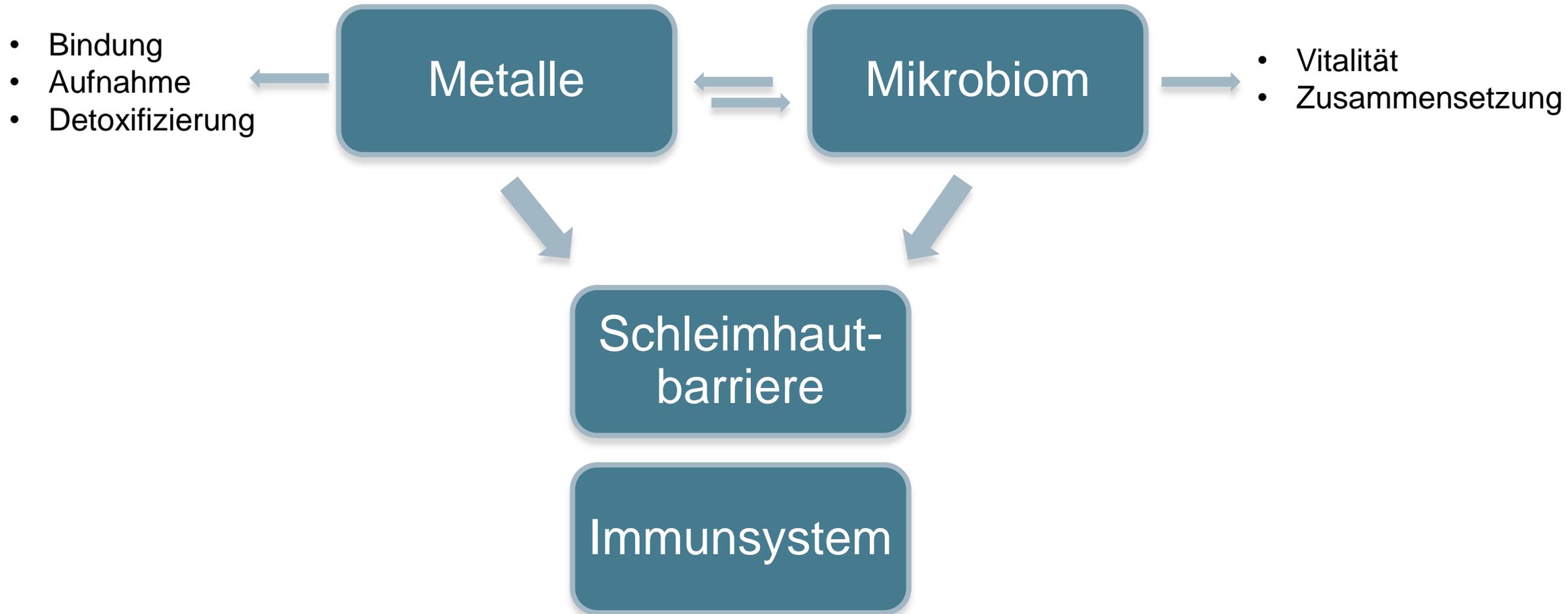
https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Anforderungsscheine/SI_Anforderung_ZA_IGEL.pdf

Ergänzung: Auswirkungen von Bisphenol A im Darm

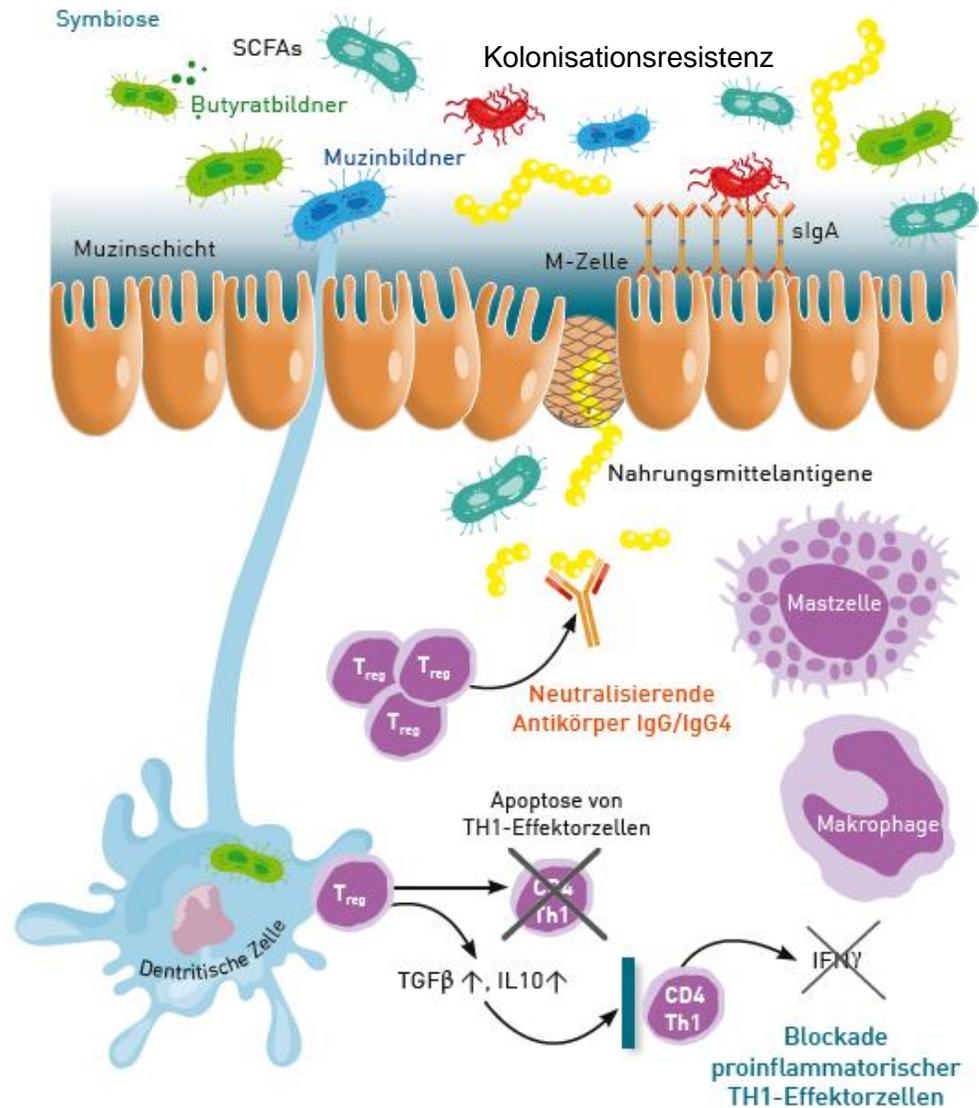
Aktuelle Studie an Schweinen:

- Futter, angereichert mit 0,1% BPA über 42 Tage
 - Weniger Becherzellen → weniger Muzinproduktion
 - Direkte Zellschädigung im Dickdarmepithel
 - In der Folge erhöhte proinflammatorische Zytokine im Serum
 - Gleichzeitig reduzierte Ausschüttung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10
 - Verminderte kurzkettige Fettsäuren, insbesondere Acetat und Butyrat
 - Erhöhte Proteobakterien (LPS-Träger!)
- Negative Effekte konnten durch Gabe von Glutamin ausgeglichen werden
- Die hier verwendeten BPA-Mengen waren sehr hoch (0,5g/kg Körpergewicht), verdeutlichen aber das proinflammatorische Potenzial von BPA

Interaktionen von Metallen mit der Darmschleimhaut



Darmschleimhaut und Immunsystem hängen eng zusammen



Kolonisationsresistenz

Darmbakterien verhindern, dass sich Pathogene ansiedeln.

Muzinschicht

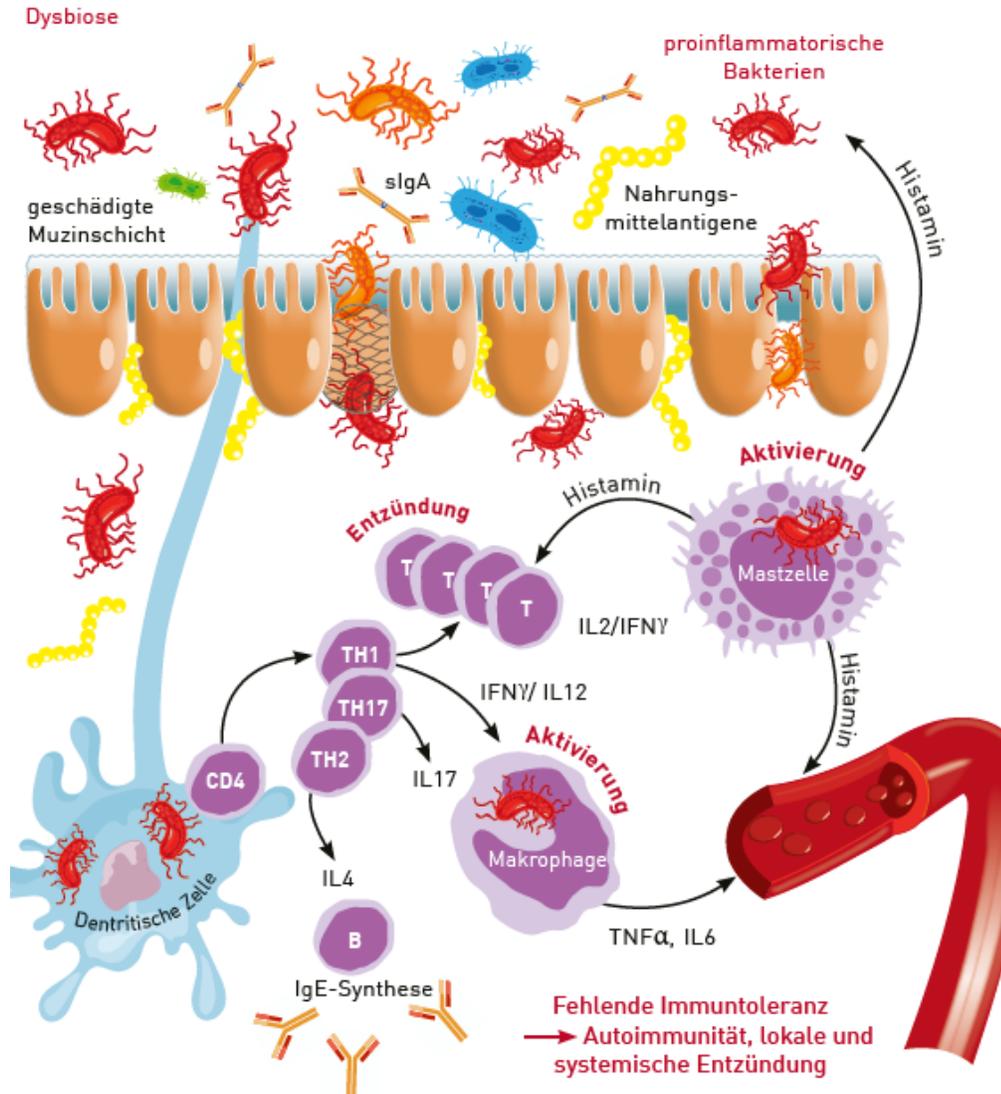
Schleimschicht, die Pathogene und Nahrungsmittelantigene zurück hält

Butyrat

Von Darmbakterien produziert; stärkt Epithelzellen und Muzinschicht

Das Immunsystem reagiert mit **Toleranz.**

Darmschleimhaut und Immunsystem hängen eng zusammen



Dysbiose

- ▼ Kolonisationsresistenz
- ▼ Butyrat
- ▼ Muzinschicht

Schädigung der Darmbarriere

Pathogene und Nahrungsantigene gelangen in das Gewebe.

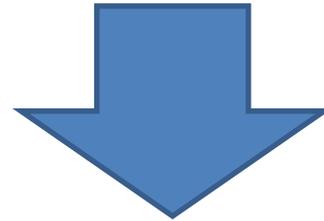
Das Immunsystem reagiert mit **Entzündung**.

Toxische Metalle schädigen das Darmepithel auch direkt

Metalle induzieren **oxidativen Stress** und Zytokinausschüttung im Darmepithel (z.B. Cd)

Metalle regulieren die Genexpression von **tight-junction-Proteinen** herunter (z.B. Hg)

Metalle reduzieren die Expression von **Muzin-Proteinen** in Becherzellen (z.B. Cr)



leaky gut

↑ systemische Aufnahme von Metallen

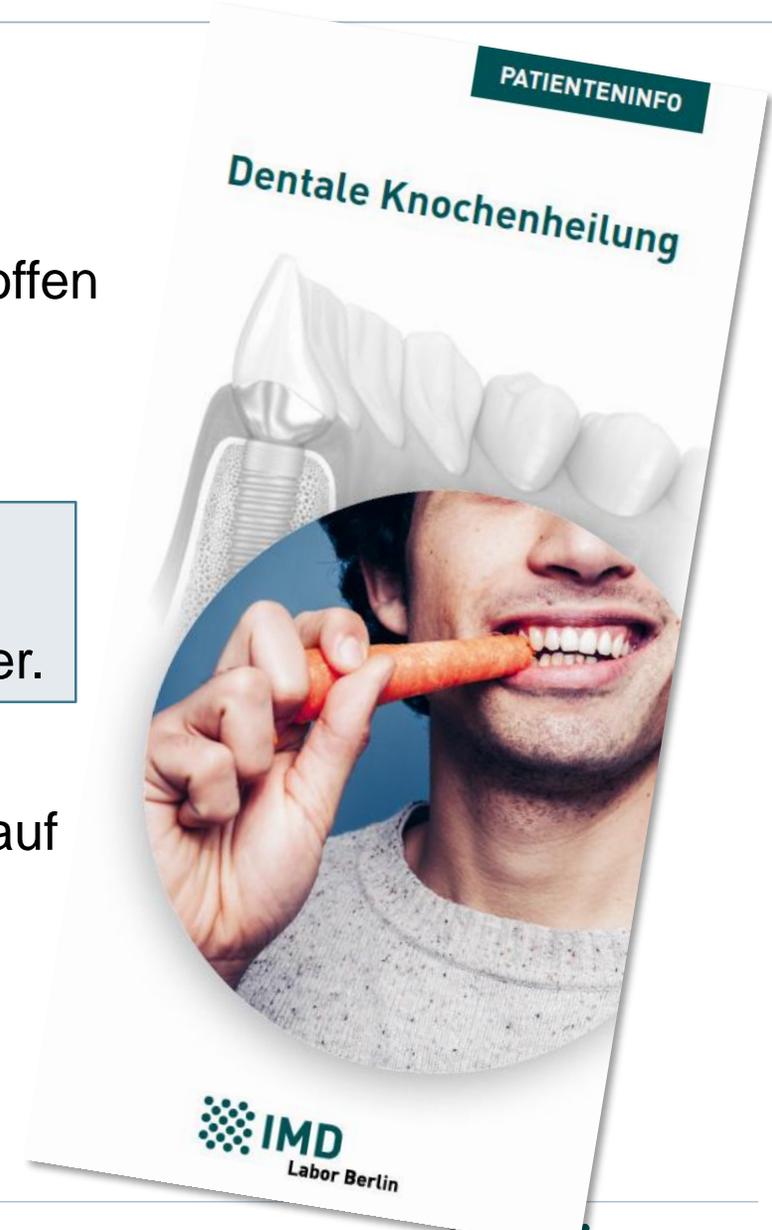
Leaky gut führt zu typischen Mineralstoff-Defiziten

Schädigung der Darmschleimhaut führt zu

- vermehrter, unkontrollierter Aufnahme von toxischen Fremdstoffen
- verminderter aktiver Resorption von Mikronährstoffen.

Chronische Darmentzündungen gehen typischerweise mit einer verminderten Resorption von **Magnesium**, **Selen** und **Zink** einher.

- Zusätzlich verzichten viele Betroffene bei Darmbeschwerden auf Milchprodukte → **Kalziummangel**



Erst messen, dann substituieren!

Um den gewünschten Behandlungserfolg zu erreichen, ist es vor Zahnimplantation oder Kieferoperationen sinnvoll, die optimale Versorgung mit den genannten Mikronährstoffen sicherzustellen. Dazu dient eine Blutuntersuchung, die in einem dafür qualifizierten Labor durchgeführt werden sollte. Mit dem Ergebnis der Blutanalysen kann eine individuell angepasste Optimierung der Mikronährstoffversorgung über geprüfte Nahrungsergänzungsmittel erfolgen. Zudem kann eine Ernährung, die reich an diesen Nährstoffen ist, dazu beitragen, die Mikronährstoffversorgung langfristig zu sichern.



Die Zusammenstellung der Laborparameter für die dentale Knochenheilung basiert auf dem Knochenheilungsprogramm des langjährig erfolgreich angewendeten Behandlungskonzepts von Dr. Birgitt Theuerkauf, Hamburg und Zentrum für chronische Erkrankungen, Besdorf.

Dentale Knochenheilung



Überreicht durch:

Praxisstempel

Mikronährstoffprofil Dentale Knochenheilung 260,54 €

Mineralstoffprofil mit Magnesium, Selen, Zink, Calcium, Kalium, Natrium, Phosphor, Chrom, Kupfer, Mangan und Molybdän sowie den 4 wichtigsten toxischen Gegenspielern Blei, Cadmium, Nickel und Quecksilber

Aminosäuren Lysin, Glycin, Prolin und Hydroxyprolin · Freies Vitamin D3 · Ferritin (Eisenversorgung) · ucOC (Vitamin K2-Biomarker) · Omega 3-Index · Vitamin B6-bioaktiv · hsCRP (zum Ausschluss manifester systemischer Entzündung)

Bei Privatversicherten erfolgt die Abrechnung entsprechend der aktuell gültigen GOÄ.

Das Abnahmeset für die Blutentnahme wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt. ☎ +49 30 77001-220

Das Blut muss innerhalb von 24 Stunden im Labor eintreffen. Die Probenabholung aus Praxen und Krankenhäusern erfolgt bundesweit kostenfrei. Für regionale Kurieranfragen (Berlin und Umgebung): ☎ +49 30 77001-250

Für überregionale Kurieranfragen aus Praxen und Krankenhäusern: ☎ +49 30 77001-450

In Kooperation mit

Dr. Birgitt Theuerkauf und der Fachpraxis für Parodontologie und Implantologie, PD. Dr. Önder Solakoglu, Hamburg



IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR IMD Berlin MVZ

Nicolaistraße 22
12247 Berlin (Steglitz)
Tel +49 30 77001-220
Fax +49 30 77001-236
info@imd-berlin.de · IMD-Berlin.de



Toxische Metalle hemmen die Mineralstoff-Resorption im Darm

- Konkurrenz um Bindestellen:
z.B. Magnesium und Nickel
- Komplexbildung:
Selen und Quecksilber
(z.B. aus Amalgamfüllungen)
↓ Bioverfügbarkeit von Selen

Mikronährstoffversorgung

	€
<input type="checkbox"/> Ⓢ Zahnsanierung 24h 2H, Sz 268,11 Mineralstoffe 11+6, Vitamin B5 (bioaktiv), Vitamin B6 (bioaktiv), freies 25(OH)-Vitamin D, Glutathion intrazellulär	
<input type="checkbox"/> Mineralstoffe 11+6 H 81,03 Ca, Cr, Cu, K, Mg, Mn, Mo, Na, P, Se, Zn + Al, As, Cd, Hg, Ni, Pb	

https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Anforderungsscheine/SI_Anforderung_ZA_IGEL.pdf



Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Mineralstoffspiegel Abw. vom Median
Magnesium	34,8 mg/l	30 - 40		2 %
Selen	71,2 µg/l	85 - 147		-33 %
Zink	3,9 mg/l	4,5 - 7,5		-28 %
Calcium	61 mg/l	55 - 70		0 %
Kalium	1586 mg/l	1386 - 1950		0 %
Phosphor	463 mg/l	403 - 577		7 %
Chrom	0,25 µg/l	0,14 - 0,52		4 %
Kupfer	0,85 mg/l	0,70 - 1,39		4 %
Mangan	10,2 µg/l	8,3 - 15,0		-9 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3		0 %

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Blei	8,5 µg/l	< 28	
Cadmium	2,6 µg/l	< 0,6	
Nickel	0,8 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	10,7 µg/l	< 1,0	

Bewertung:

Hinweis auf eine Unterversorgung mit Selen und Zink.

Mit Hinblick auf die erhöhten Cadmium- und Quecksilberwerte beachten Sie bitte, dass Cadmium Zink aus seinen Bindungsstellen verdrängen kann und Quecksilber das Selen hemmt. Daher sind bei Cadmium- und Quecksilberbelastung Zink- und Selenpiegel im oberen Normbereich anzustreben.

Aufgrund der unauffälligen Blei- und Nickelwerte ist keine Verdrängung der Mineralstoffe Calcium und Magnesium aus ihren Bindungsstellen zu erwarten.

Mineralstoff-Mangel kann *leaky gut* verursachen/verstärken

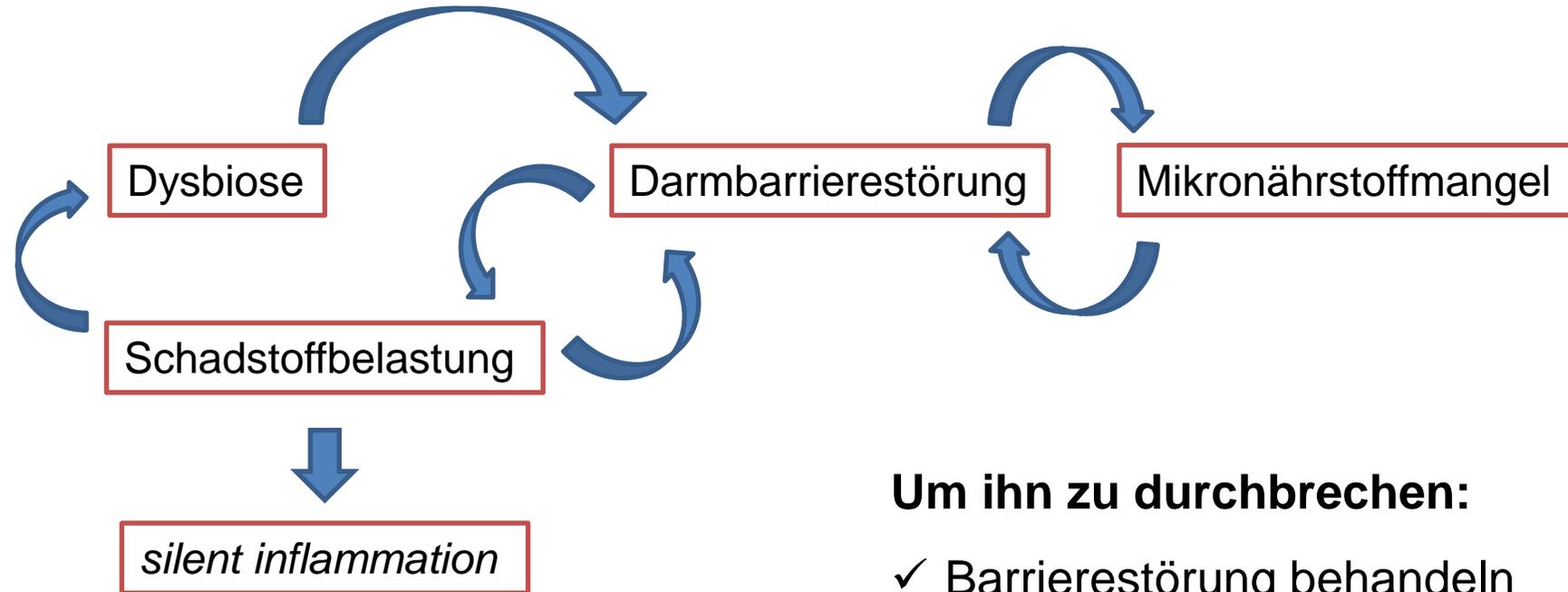
Selen

- Selenmangel liegt häufig bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor.
- Selenoproteine wie Gluthationperoxidasen wirken antioxidativ und damit antientzündlich.

Zink

- Zink ist ein Kofaktor der Superoxid-Dismutase (SOD1) → wirkt oxidativem Stress entgegen
- Zink erhöht Überlebensrate von Darmepithelzellen bei Entzündung.
- Zink reguliert die Genexpression von *tight-junction*-Proteinen. → resilientere Darmbarriere

Eine Art *Circulus vitiosus* kann entstehen



Um ihn zu durchbrechen:

- ✓ Barrierestörung behandeln
- ✓ Ursachen erkennen und beseitigen
- ✓ Symbiose wiederherstellen

Können Probiotika vor Metallbelastung schützen?



MINIREVIEW

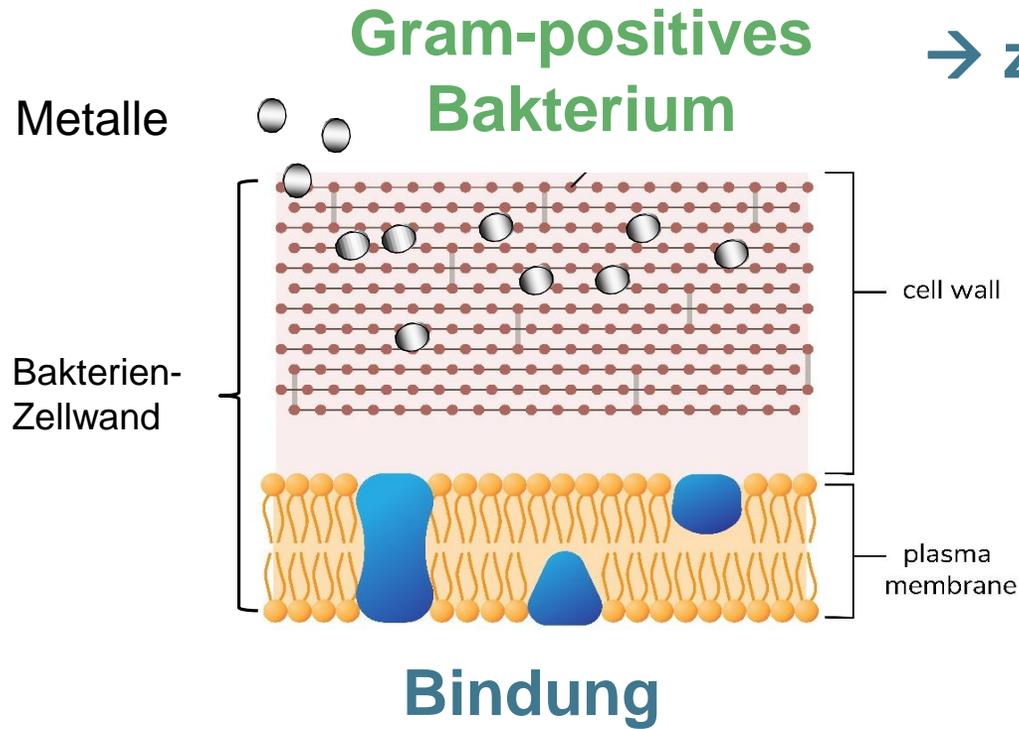
Bioremediation and Tolerance of Humans to Heavy Metals through Microbial Processes: a Potential Role for Probiotics?

Marc Monachese,^{a,b} Jeremy P. Burton,^a and Gregor Reid^{a,b}

Human Microbiology and Probiotics, Lawson Health Research Institute, London, Ontario, Canada,^a and Department of Microbiology and Immunology, The University of Western Ontario, London, Ontario, Canada^b

Können Probiotika toxische Metalle entgiften?

→ z.B. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.



↓ Toxische Wirkung an der Darmschleimhaut

→ Ausscheidung mit dem Stuhl

Laktobazillen binden effizient Quecksilber und Methylquecksilber

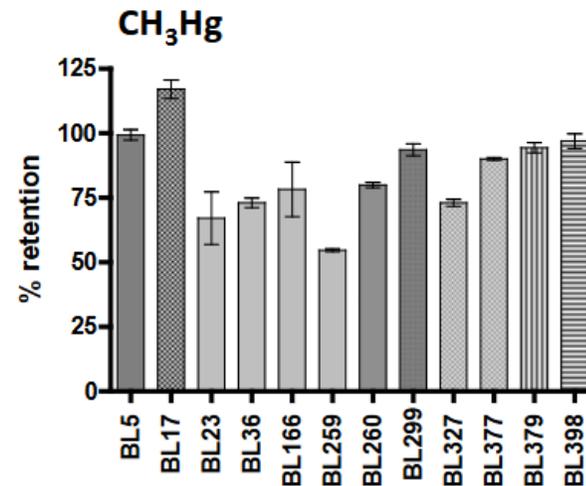
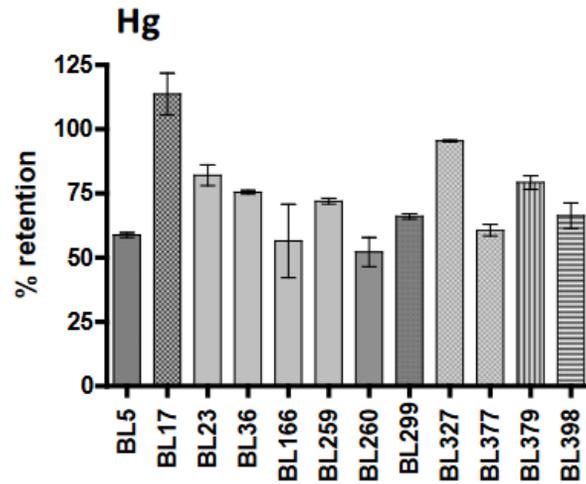


Table 1. Strains used in this study

Designation	Strain	Origin/reference
BL299	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V (DSM ^a 9843)	Human intestine
BL36	<i>Lactobacillus brevis</i> ATCC ^b 14869	Human intestine
BL17	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	Human intestine
BL166	<i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1	Human intestine ^{3b}
BL259	<i>Lactobacillus reuteri</i> BL ^c 259	Rat caecum
BL23	<i>Lactobacillus casei</i> BL23	Laboratory strain ²¹
BL377	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	Human intestine
BL5	<i>Lactobacillus johnsonii</i> ATCC 11506	Human intestine
BL260	<i>Lactobacillus intestinalis</i> BL260	Rat caecum
BL327	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 9595	Human oral cavity ³¹
DLT	<i>Lactobacillus casei</i> BL23 <i>dltA</i> ::pRV300	³¹
MPRF	<i>Lactobacillus casei</i> BL23 <i>mprF</i> ::pRV300	³¹
ΔRR12	<i>Lactobacillus casei</i> BL23 ΔLCABL_19600	³⁶

^a Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen

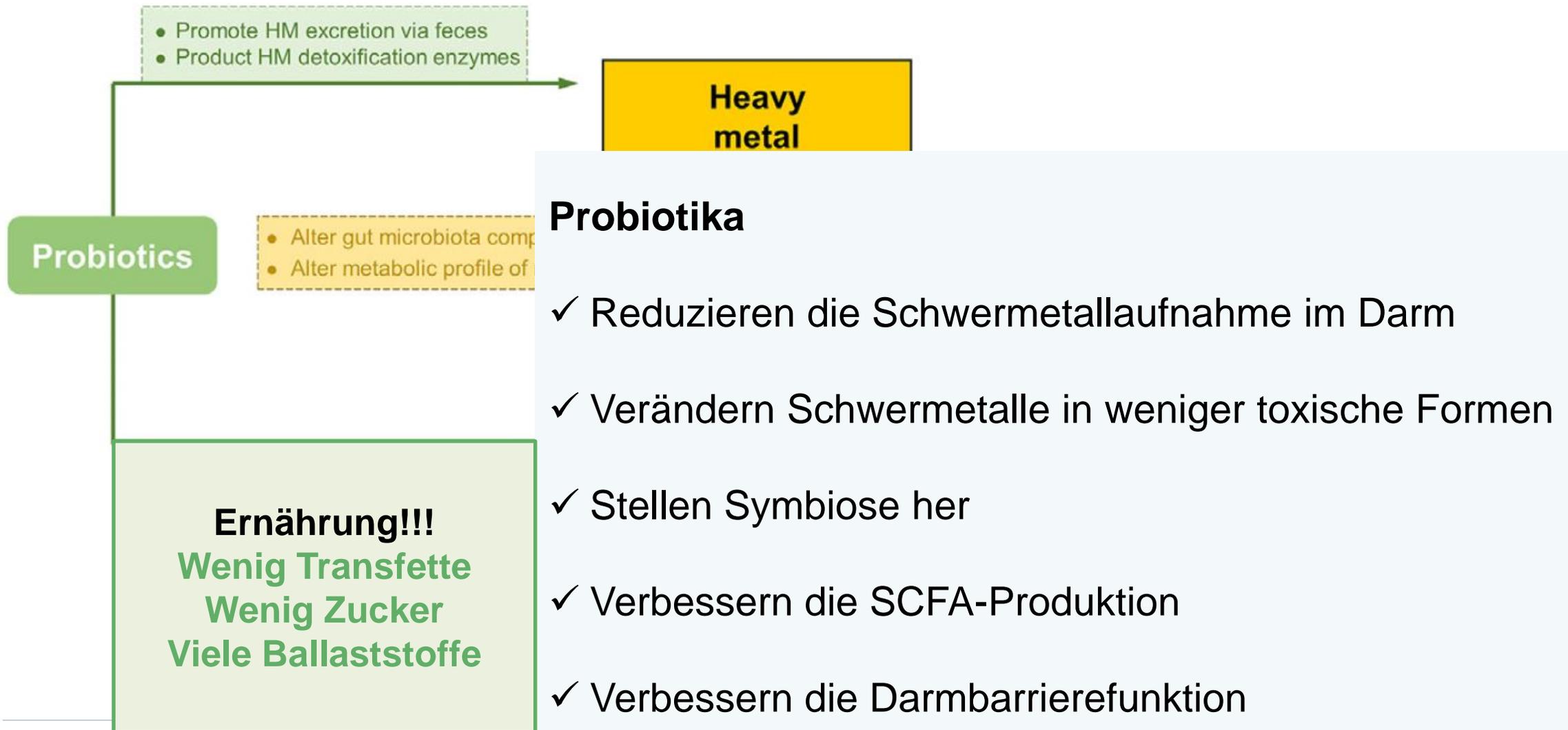
^b American Type Strain Culture Collection

^c Our laboratory collection

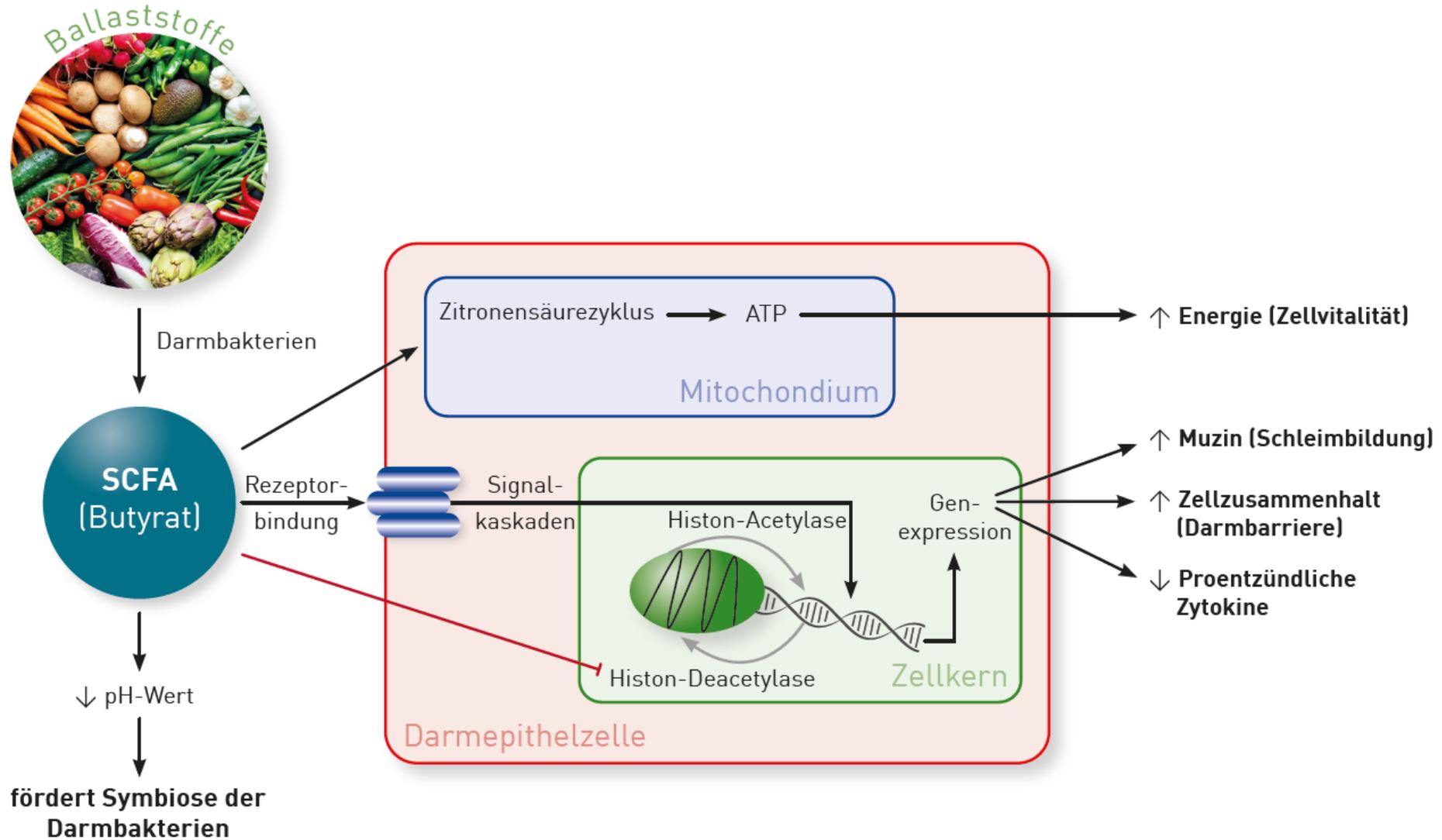
Auch abgetötete Laktobazillen binden Quecksilber: kein aktiver Prozess! Zellwandpolymere (gram-positive Bakterien!) sind für die Bindung verantwortlich

→ Probiotische Laktobazillen oder probiotische Milchprodukte (Kefir!) können bei der Metallausscheidung helfen

Können Probiotika toxische Metalle entgiften?



SCFAs wirken antientzündlich und schleimhautprotektiv



Therapiehinweise auf Basis der Mikrobiom-Diagnostik

Allgemeine Hinweise:

Unabhängig von spezifischen Behandlungskonzepten, empfehlen wir die folgenden Hinweise zu beachten:

Ernährung

- **VIELE Ballaststoffe** (mindestens 30 g pro Tag):
 - Fruktane (Fructooligosaccharide (FOS) + Inulin), z.B. in Artischocken, Bananen, Chicorée, Schwarzwurzel, Zwiebeln, Lauch
 - Hemizellulosen, z.B. in Gerste, Hafer, Roggen, Vollkornweizen
 - Pektin, z.B. in Äpfel und Quitten
 - resistente Stärke, z.B. Kartoffeln, Reis nach dem Garen wieder abkühlen
 - Schleimstoffe, z.B. in Flohsamenschalen, Leinsamen
 - Stachyose + Raffinose, z.B. in Bohnen, Linsen

• **Beispiel für die Integration ausreichender Ballaststoffe in die Ernährung:**

- Frühstück: Apfel (mittelgroß), Leinsamen (1 EL geschrotet), Haferflocken (4 EL) = ca. 10 g Ballaststoffe
- Mittagessen: Brokkoli (200 g), Vollkornnudeln (roh: 70 g) = ca. 13 g Ballaststoffe
- Abendessen: Vollkornbrot (2 Scheiben), 1/2 Paprika, Möhre (mittelgroß) = ca. 12 g Ballaststoffe

- **REGELMÄßIG probiotische Lebensmittel** (z.B. Kefir, Kombucha, Sauerkraut), sofern verträglich
(CAVE: Histamin)
- **WENIG** Alkohol, Softdrinks, andere zuckerhaltige Getränke (25 g Zucker in einem Glas Apfelsaft)
- **WENIG** Fast Food, Tiefkühlkost (Aroma-, Farb-, Konservierungs-, Süßstoffe, Zucker, Geschmacksverstärker)
- **WENIGE** gesättigte und Transfette (bei Erhitzen fettreicher Speisen, gehärtetes Fett in Fertigprodukten)
- **WENIGE** Weißmehlprodukte (industriell stark verarbeitet, enthalten kaum gesunde Nährstoffe)
- **WENIG** Zucker (< 30 g pro Tag); oft versteckt in verarbeiteten Lebensmitteln (Wurst, Konfitüre, etc.)
- **WENIGE** Zuckerersatzstoffe (Süßstoffe)

Bewegung

- **REGELMÄßIGE** moderate Bewegung (Spaziergänge, Radfahren, Schwimmen)
- **ACHTUNG** bei sehr intensivem Training: Minderdurchblutung der Darmschleimhaut und proentzündliche Immunstimulation möglich

Stressreduktion

- **BEWUSSTE** Entspannungspausen im Alltag (Yoga, Meditation, Singen) stimulieren den Vagusnerv, der bis in die Darmschleimhaut hineinreicht und Entzündungen, Stimmung und Hungergefühle reguliert.

Ernährung beeinflusst auch das Parodontitisrisiko

Received: 25 November 2021 | Revised: 21 January 2022 | Accepted: 6 February 2022

DOI: 10.1111/jcpe.13604

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Clinical
Periodontology WILEY

Associations between self-reported periodontal disease and nutrient intakes and nutrient-based dietary patterns in the UK Biobank

Sinead Watson¹ | Jayne V. Woodside^{1,2} | Lewis Winning³ |
David M. Wright¹ | Murali Srinivasan⁴ | Gerald McKenna^{1,5}

9.476 Teilnehmer,
Durchschnittsalter: **56,2 Jahre**

Niedrigeres Parodontitisrisiko durch:

- Vitamin B6, B12, C, E
- Folat, Eisen, Kalium, Magnesium
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren

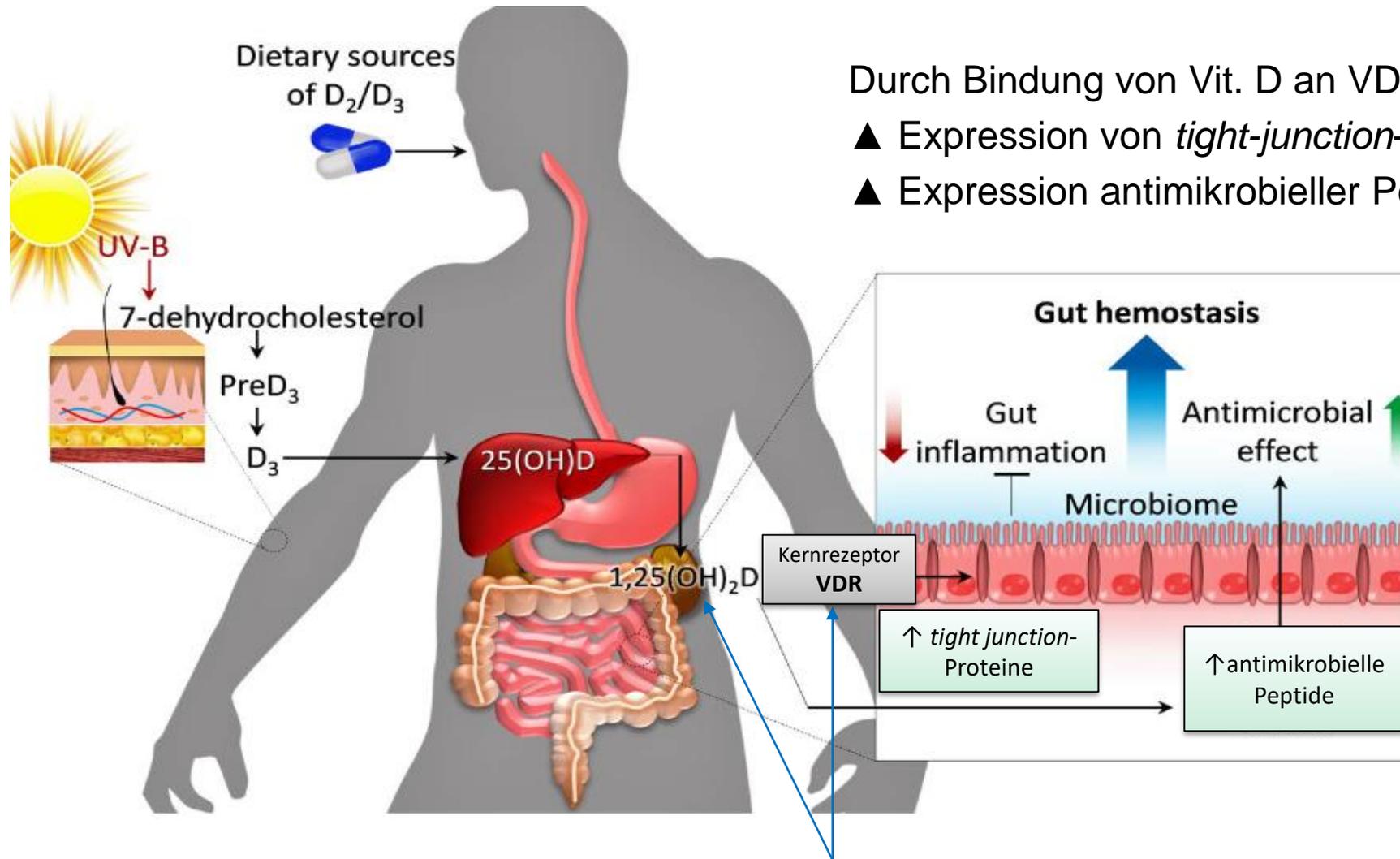
Höheres Parodontitisrisiko durch:

- erhöhten Konsum von gesättigten Fettsäuren

Schlussfolgerung

- Mikronährstoff- und ballaststoffreiche Ernährung senkt das Risiko für Parodontitis
- Ernährungsgewohnheiten könnten ein wichtiger präventiver Faktor sein

Einfluss von Vitamin D auf die Darmbarriere



Durch Bindung von Vit. D an VDR-Rezeptor

- ▲ Expression von *tight-junction*-Proteinen
- ▲ Expression antimikrobieller Peptide (z.B. β -Defensin)

Laktobazillen erhöhen die Expression von VDR (vermutlich über sekundäre Gallensäuren)

Fazit

- Dysbiose und **Parodontitis** können sich gegenseitig verstärken
- Dysbiose beeinflusst die Absorption von Vitaminen und Mineralstoffen → **Implantateinheilung**
- **Dentale Werkstoffe** können zu Entzündung und Barrierestörungen der Darmschleimhaut beitragen
- Ein „ungesunder“ Darm äußert sich unspezifisch
(Verdauungsbeschwerden, Müdigkeit, Energielosigkeit, Kopfschmerzen)
- **Stuhldiagnostik** kann abklären:
 - Mikrobiota (Dysbiose)
 - Entzündung
 - *Leaky gut*
 - Verdauungsleistung

Ihr Kontakt zum IMD Berlin

IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin-Steglitz

Patienten- und Besuchereingang:
Siemensstraße 26a

Tel.: +49 30 77001-322
Fax: +49 30 77001-332
Mail: info@imd-berlin.de
www.imd-berlin.de



[Kontakt](#) // [Leistungsverzeichnis](#) // [Scheine](#) // [Rechner](#) // [Materialbestellung](#)



Suche



FACHINFORMATIONEN



LEISTUNGSVERZEICHNIS



ANFORDERUNGSSCHEINE



IMD ONLINELABOR



BEFUNDPORTAL

<https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/zahnmedizin>

<https://www.inflammatio.de/fortbildungen>

Ihr Kontakt zur Abteilung Mikrobiomdiagnostik



Haben Sie Fragen, kontaktieren Sie gerne unseren Service im Mikrobiolabor:



Anya Halatsch



Angelina Pushpa Kumara



+49 30-77001-700 ·  **+49 30 77001-709** ·  **mikrobiom-labor@imd-berlin.de**



Montag 9.00 - 15.00 Uhr, Dienstag bis Freitag 9.00 - 17.00 Uhr

Zu Ihren Befunden beraten wir Sie gerne:



**Ärztin
Andrea Thiem**

a.thiem@imd-berlin.de



**Dr. rer. nat.
Steffen Tobisch**

s.tobisch@imd-berlin.de



**Dr. rer. nat.
Christiane Kupsch**

c.kupsch@imd-berlin.de



Katja Landgraf

l.landgraf@imd-berlin.de
Mobil: +49 175 3497906

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**



Vielen Dank!

