

Die Bedeutung des stomatognathen Systems für die Darm-Hirn-Achse

*Wie chronische Entzündungsherde und Werkstoffe im Kiefer die intestinale Barriere, den Tryptophanstoffwechsel und die Neuroinflammation modulieren
– eine narrative Übersicht*

Christoph Arlom

Praxis für biologisch-integrative Zahnmedizin und Keramikimplantologie, Berlin-Moabit

Korrespondenz: christoph@arlom.de

Zusammenfassung

Die Darm-Hirn-Achse ist als bidirektionales Kommunikationssystem zwischen enterischem und zentralem Nervensystem etabliert. Gastroenterologie und Psychiatrie setzen dabei stillschweigend voraus, dass die auslösenden Entzündungsreize im Darm selbst oder in psychoneuroimmunologischen Stressachsen entstehen. Die vorliegende narrative Übersicht beschreibt einen bislang wenig beachteten Eintrittspunkt: das stomatognathe System. Chronische, klinisch stumme Entzündungsherde im Kiefer – devitale Zähne, fettig-degenerative Osteonekrosen (FDOK/NICO), korrodierende Metallwerkstoffe und chronische Parodontitiden – modulieren die intestinale Barriere und die zerebrale Zytokinantwort über vier Signalwege: (1) humoral über zirkulierende Mediatoren (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , RANTES/CCL5), die Tight Junctions der Darmmukosa öffnen und eine metabolische Endotoxämie induzieren; (2) neural über trigeminale Afferenzen, die über den trigeminozervikalen Komplex und trigemino-sympathische Reflexbahnen die splanchnische Sympathikusaktivität steigern; (3) oral-enteral über die ektopische Kolonisation des Darms durch parodontale Pathogene, deren Virulenzfaktoren Tight-Junction-Proteine direkt proteolytisch spalten; (4) neuroendokrin über die trigeminale Aktivierung der HPA-Achse mit kortisolvermittelter Barrierestörung. Die resultierende Kaskade wird von der Tight-Junction-Disruption über die TLR4/NF- κ B-vermittelte systemische Inflammation und dieIDO-abhängige Umleitung des Tryptophanstoffwechsels bis zur mikroglialen Neuroinflammation mit Chinolinsäure-Exzitotoxizität, BDNF-Depletion und klinischem Sickness Behaviour verfolgt. Abschließend werden die Entgiftungssysteme (Phase I-III, Metallbindung, Resolution) den spezifischen Belastungen des stomatognathen Systems zugeordnet und daraus eine therapeutische Reihenfolge abgeleitet: erst Herd, dann Barriere, dann Substrat, dann Metall.

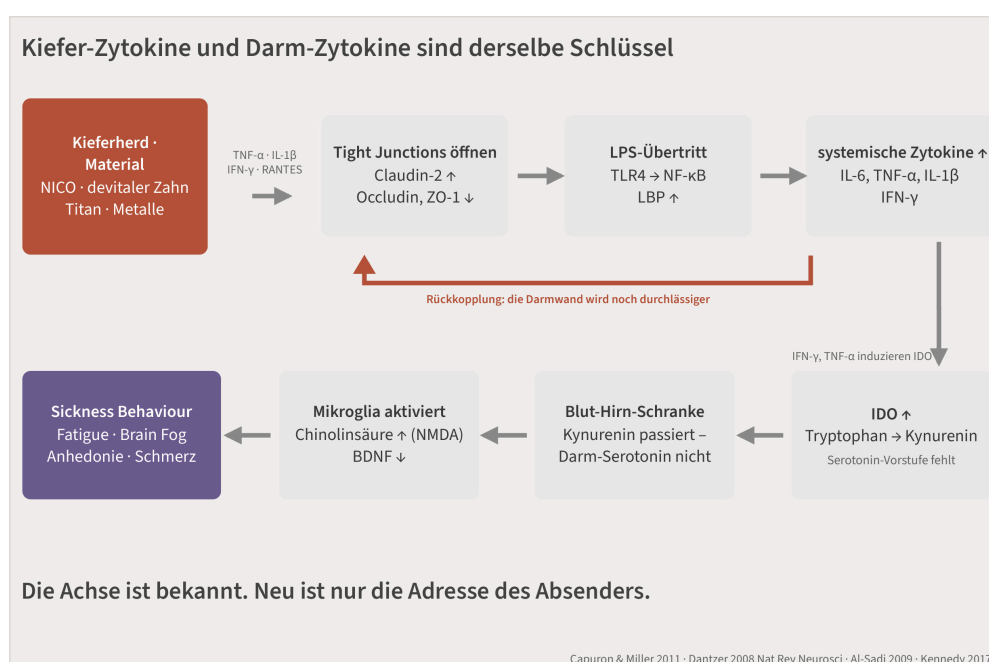
Schlüsselwörter: Darm-Hirn-Achse · stomatognathes System · Störfeld · Silent Inflammation · Tight Junctions · Leaky Gut · Trigeminuskern · Dysbiose ·

1 Einleitung

Die Darm-Hirn-Achse beschreibt das bidirektionale Kommunikationsnetzwerk zwischen Gastrointestinaltrakt und Zentralnervensystem (ZNS). Es umfasst neuronale, humorale, immunologische und metabolische Signalwege, die über den Nervus vagus, das enterische Nervensystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) sowie zirkulierende Zytokine und mikrobielle Metabolite vermittelt werden [1, 2].

In der biologisch-integrativen Zahnmedizin wird seit Langem beobachtet, dass chronische Entzündungsherde im Kiefer-Gesichtsbereich – Störfelder im Sinne der Neuraltherapie nach Huneke [3, 4] – systemische Wirkungen entfalten, die weit über das stomatognathe System hinausreichen. Diese Beobachtungen betreffen insbesondere gastrointestinale Beschwerden, Erschöpfungssyndrome und neuropsychiatrische Symptome bei Patienten mit devitalen oder wurzelkanalbehandelten Zähnen, Metalllegierungen und Titanimplantaten oder chronischen Parodontitiden.

Die Darm-Hirn-Achse und die Neuroinflammation sind Lehrbuchwissen. Was in diesem Lehrbuchwissen fehlt, ist die Frage, woher die Zytokine ursprünglich kommen, wenn der Darm selbst keinen erkennbaren Grund liefert. Der Kiefer ist ein solcher Grund. Ziel dieser Übersicht ist es, die pathophysiologischen Kaskaden systematisch darzustellen, über die chronische Entzündungsherde und Werkstoffbelastungen im Mundraum die intestinale Barriere kompromittieren, eine systemische Inflammation unterhalten und über den Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel eine Neuroinflammation induzieren können – und daraus diagnostische und therapeutische Konsequenzen abzuleiten.



2 Der Absender: chronische Entzündungsquellen im Kiefer

Drei Formen chronischer Herde dominieren das klinische Bild. Sie unterscheiden sich in Histologie und Mediatorprofil, teilen aber drei Eigenschaften: Sie sind stumm, sie sind dauerhaft, und sie sitzen in einem Gewebe, das über Lymphbahnen, Blutgefäße und den Nervus trigeminus direkt an den Gesamtorganismus angeschlossen ist.

2.1 Die fettig-degenerative Osteonekrose (FDOK/NICO)

Die fettig-degenerative Osteonekrose des Kieferknochens (FDOK; engl. NICO, Neuralgia-Inducing Cavitational Osteonecrosis) ist ein Areal ischämisch-degenerierten, fettig umgebauten Markraums, meist an alten Extraktionsstellen der Weisheitszähne. Sie ist in der Regel schmerzfrei, im zweidimensionalen Röntgenbild häufig unauffällig und produziert dennoch über Jahre Entzündungsmediatoren. Charakteristisch ist ein Mediatorprofil, das von den Akutphase-Zytokinen abweicht: In FDOK-Proben werden das Chemokin RANTES/CCL5 und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-2 in Konzentrationen gemessen, die um ein Vielfaches über denen gesunden Kieferknochens liegen, während TNF- α , IL-1 β und IL-6 nur gering erhöht sind [5, 6]. Genau dieses Profil erklärt die klinische Stummheit: RANTES rekrutiert Monozyten, T-Zellen, Eosinophile und NK-Zellen und hält die Entzündung leise am Laufen – ohne Schmerz, ohne Fieber, ohne CRP-Anstieg.

2.2 Der devitale, wurzelkanalbehandelte Zahn

Das Kanalsystem eines wurzelkanalbehandelten Zahnes lässt sich nie vollständig desinfizieren. In Dentintubuli und Seitenkanälen überleben anaerobe Bakterien, deren Stoffwechselprodukte – Schwefelverbindungen wie Methylmercaptan und Thioether, biogene Amine, Indole und Lipopolysaccharid – kontinuierlich ins periapikale Gewebe diffundieren. Eine chronische apikale Parodontitis ist mit erhöhten systemischen Spiegeln von CRP, IL-1, IL-6 und weiteren Entzündungsmarkern assoziiert, wie eine Metaanalyse von 20 Studien zeigt [7]. Der devitale Zahn ist damit die Quelle, die am ehesten die klassischen proinflammatorischen Zytokine liefert.

2.2.1 Zwei Wirkebenen: Toxizität und Sensibilisierung

Die Schwefelverbindungen aus dem devitalen Zahn wirken auf zwei voneinander unabhängigen Ebenen. Die erste ist toxisch: Methylmercaptan und Thioether denaturieren die Tertiärstruktur von Enzymen, hemmen die Na⁺/K⁺-ATPase und damit die mitochondriale Energiebereitstellung, reduzieren den Komplementfaktor C3b und die Phagozytoseleistung der Granulozyten, erhöhen die mukosale Permeabilität und stören die Kollagensynthese der Fibroblasten [64-66]. Diese Wirkung ist dosisabhängig, trifft jeden Organismus und lässt sich im Labor nicht am Patienten messen – nur die lokale Belastung ist chairside bestimmbar. Die zweite Ebene ist immunologisch und individuell: Mercaptane und Thioether steigern in Monozyten die Produktion von IL-1 und IL-6, in

Granulozyten die Freisetzung von Prostaglandin E2 und cAMP und darüber die Synthese von Matrixmetalloproteinasen [67, 68]. Entscheidend für die Darm-Hirn-Achse ist jedoch nicht diese unspezifische Reizung, sondern die Frage, ob ein Patient auf diese Eiweißabbauprodukte eine spezifische T-lymphozytäre Sensibilisierung entwickelt hat – denn erst sie macht aus einem lokalen Herd eine systemische Zytokinquelle mit „Fernherdwirkung“.

Diese Sensibilisierung ist messbar. Im Mercaptane/Thioether-Stimulationstest werden periphere mononukleäre Zellen des Patienten ex vivo mit Thioalkoholen und organischen Sulfiden inkubiert und anschließend IFN- γ und IL-10 im Kulturüberstand bestimmt, jeweils abzüglich des Basalansatzes [69]. In einer Untersuchung an Patienten mit avitalem Zahn – mit und ohne klinische oder apikale Auffälligkeiten – zeigte die Gruppe mit Befund signifikant höhere stimulierte Zytokinwerte [69]. Drei Reaktionsmuster lassen sich unterscheiden, und sie haben unterschiedliche Bedeutung für die nachgeschalteten Kaskaden. Sensibilisierung mit Gegenregulation (IFN- γ und IL-10 erhöht): Das Immunsystem hat den Antigenkontakt erkannt und bremst über regulatorische T-Zellen; der IFN- γ -Anteil belegt dennoch ein systemisches Entzündungsgeschehen, das bei fortgesetzter Belastung unterhalten wird. TH1-dominante Antwort ohne Gegenregulation (IFN- γ erhöht, IL-10 unter der Nachweisgrenze): Die Bremse fehlt; IFN- γ wirkt ungedämpft auf die IDO-Induktion (Abschnitt 6.1) und die Tight-Junction-Disruption (Abschnitt 3.2) – dies ist das Muster mit der höchsten pathophysiologischen Relevanz für Neuroinflammation und Barriestörung. Toleranz ohne TH1-Anteil (nur IL-10 erhöht): Klinisch häufig stumm, aber nicht harmlos – die Verschiebung zu TH2-Dominanz begünstigt Atopie und Allergieneigung und schwächt die systemische Immunregulation. Warum bei gleicher Exposition der eine Patient sensibilisiert, der andere toleriert oder ignoriert, entscheiden Immunkompetenz, lokale Ko-Entzündungen, Materialunverträglichkeiten, individuelle Genetik sowie Dauer und Grad der Exposition – dieselben Faktoren, die auch die Rückkopplungsschleife in Abschnitt 3.4 modulieren. Ein erheblicher Anteil der in der Labordiagnostik untersuchten Patienten mit avitalem Zahn zeigt ein reaktives Zytokinmuster, ein Teil davon mit IFN- γ -Beteiligung [70]. Ergänzend ist zu bedenken, dass auch Wurzelfüllmaterialien selbst – Eugenol, Kolophonium, Perubalsam, Paraformaldehyd, Bisphenol-A-Diglycidylether, Bismut- und Schwermetalloxide – Typ-IV-Sensibilisierungen unterhalten können, die im Lymphozytentransformationstest auf Wurzelfüllmaterial nachweisbar sind.

Merksatz *Der devitale Zahn ist toxisch für jeden. Zur systemischen Zytokinquelle wird er erst durch die Sensibilisierung – und die ist individuell, messbar und der eigentliche Anschlusspunkt an die Darm-Hirn-Achse.*

2.3 Metallische Werkstoffe

Titan ist nicht inert. Im feuchten, zeitweise sauren und bakteriell besiedelten Milieu der Mundhöhle korrodiert es; freigesetzte Ionen und Partikel werden von Gewebsmakrophagen phagozytiert und lösen dort eine Freisetzung von TNF- α

und IL-1 β aus [8]. Diese individuelle Reaktionsbereitschaft ist im Titan-Stimulationstest messbar und korreliert mit dem klinischen Implantatverlust [9]. Daneben wirken Gold, Palladium, Amalgambestandteile und andere Legierungskomponenten als Haptene und können eine Typ-IV-Sensibilisierung unterhalten. Metalle unterscheiden sich von den übrigen Belastungen grundsätzlich: Sie werden nicht metabolisiert, sondern nur gebunden – ein Punkt, auf den Abschnitt 7 zurückkommt.

2.4 Chronische Parodontitis

Die Parodontitis ist die häufigste chronische Entzündung des Menschen und die am besten untersuchte Verbindung zwischen Mundhöhle und systemischer Erkrankung. Parodontale Pathogene unterlaufen die Immunabwehr aktiv, unterhalten eine lokale Zytokinproduktion und erreichen über Bakteriämien, Speichel und Immunzellen den Gesamtorganismus [10]. Ihre Assoziation mit Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen, rheumatoider Arthritis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist epidemiologisch belegt.

Merksatz *Eine akute Entzündung würde das Immunsystem lösen und beenden. Eine chronische, niedrigschwellige Entzündung löst es nicht – es unterhält sie. Der Kiefer ist eine Zytokinquelle mit Dauerbetrieb.*

3 Die humorale Kaskade: vom Kieferherd zur Darmbarriere

3.1 Die vier Boten

Vier Mediatoren verlassen die genannten Herde über Blut und Lymphe. Ihre Wirkung im Darm ist dieselbe wie im Kiefer – sie sind derselbe Schlüssel für zwei Schlösser.

TNF- α (Tumornekrosefaktor alpha) ist das schnellste und wirksamste proinflammatorische Zytokin. Makrophagen und Mastzellen im entzündeten Gewebe setzen es frei; es aktiviert in jeder Zelle, die seinen Rezeptor trägt, den Transkriptionsfaktor NF- κ B und ist der am besten belegte Öffner epithelialer Tight Junctions [11, 12].

IL-1 β (Interleukin-1 beta) erhöht die Gefäßpermeabilität, rekrutiert Leukozyten und überwindet die Blut-Hirn-Schranke über sättigbare Transportmechanismen sowie über Rezeptoren am Plexus choroideus [13]. Es ist das Zytokin, das das Gehirn am direktesten „hört“.

IFN- γ (Interferon-gamma) polarisiert Makrophagen in den M1-Phänotyp, steigert die Antigenpräsentation und ist der stärkste bekannte Induktor der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) [14] – der Hebel, der in Abschnitt 6 den Tryptophanstoffwechsel umlenkt.

RANTES/CCL5 ist kein Zytokin im engeren Sinn, sondern ein Chemokin: ein Lockstoff, der den Nachschub an Immunzellen sichert. Es ist das Signurmolekül der FDOK [5, 6] und erzeugt weder Schmerz noch Fieber.

Genau das macht es klinisch tückisch.

3.2 Tight-Junction-Disruption

Die Darmschleimhaut ist mit rund 30 bis 40 Quadratmetern die größte Kontaktfläche des Körpers zur Außenwelt. Sie besteht aus einer einzigen Lage Epithelzellen; ob etwas parazellulär ins Blut gelangt, entscheiden die Tight Junctions – ein Proteingürtel aus Claudinen, Occludin und dem intrazellulären Gerüstprotein ZO-1 [12]. Drei Proteine beschreiben den Zustand dieses Gürtels.

Claudin-2 ist die Ausnahme in seiner Familie: Es dichtet nicht ab, sondern bildet eine Pore für Wasser und kleine Kationen. Seine Expression wird durch TNF- α , IL-6 und IL-13 hochreguliert; es gilt heute als Markerprotein der entzündlichen Barriestörung und ist bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Reizdarm überexprimiert [15]. Occludin ist das abdichtende Transmembranprotein und zugleich der Sensor der Junction: Oxidativer Stress, Zytokine und bakterielle Proteasen führen zu Phosphorylierung und Internalisierung. ZO-1 verankert Claudine und Occludin am Aktin-Zytoskelett; ohne ZO-1 gibt es keine stabile Junction, gleich wie viel Occludin vorhanden ist.

Der Mechanismus, über den die Kieferzytokine hier wirken, ist präzise beschrieben: TNF- α aktiviert NF- κ B-abhängig die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) der Epithelzelle, das perijunktionale Aktomyosin kontrahiert, die Junction wird mechanisch auseinandergezogen [11]. IFN- γ verstärkt diesen Effekt und führt zusätzlich zur Endozytose von Occludin und Claudinen [12]. Fallen Occludin und ZO-1 und steigt Claudin-2, ist die Barriere in beide Richtungen kompromittiert: Sie hält weniger zurück und lässt aktiv mehr durch.

Merksatz *Die Darmwand entzündet sich nicht, weil im Darm etwas passiert ist. Sie reagiert auf Zytokine, deren Absender im Kiefer sitzt.*

3.3 Der Übertritt: LPS, LBP, TLR4 und NF- κ B

Stehen die Junctions offen, ändert sich die Frage: nicht mehr, ob die Darmwand entzündet ist, sondern was jetzt hindurchgelangt. Die Antwort heißt Lipopolysaccharid (LPS), der Endotoxinbestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien. Der Darm enthält Gramm um Gramm davon; bei geöffneten Tight Junctions gelangt es parazellulär ins Blut. Dieser Zustand – metabolische Endotoxämie – ist im Serum messbar und wurde als eigenständiger Auslöser systemischer Inflammation und Insulinresistenz beschrieben [16].

Im Blut trifft LPS auf das Lipopolysaccharid-Bindeprotein (LBP), ein Akutphase-Protein der Leber, das LPS aufnimmt und an CD14 übergibt. Ohne LBP wäre freies LPS ein vergleichsweise schwaches Signal; mit LBP wird es zum hochpotenten Liganden – LBP eignet sich deshalb als Labormarker der undichten Darmwand. Der Komplex dockt an TLR4 (Toll-like-Rezeptor 4) an, den Endotoxinsensor der angeborenen Immunität, der auf Makrophagen, dendritischen Zellen, Enterozyten, Endothelzellen und – das wird in Abschnitt 6

wichtig – auf Mikroglia sitzt. Über das Adapterprotein MyD88 wird der I κ B-Kinase-Komplex aktiviert, das Hemmprotein I κ B abgebaut und NF- κ B freigesetzt [17].

NF- κ B ist der zentrale Transkriptionsfaktor der Entzündung. Im Zellkern schaltet er über 150 Zielgene an – darunter die für TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, iNOS und Adhäsionsmoleküle [18]. Hier wird aus einem Bakterienbestandteil im Blut eine körpereigene Zytokinproduktion. Im chronischen Zustand bleibt NF- κ B dauerhaft aktiv; jedes neu gebildete TNF- α aktiviert NF- κ B in der Nachbarzelle. Das System verstärkt sich selbst.

Merksatz *LPS ist der Auslöser, LBP der Kurier, TLR4 der Empfänger, NF- κ B der Schalter. Ab hier produziert der Körper die Entzündung selbst – der Kiefer hat sie nur angestoßen.*

3.4 Systemische Zytokine und die Rückkopplungsschleife

Was NF- κ B in Makrophagen, Endothel- und Leberzellen anstößt, ist die systemische Zytokinantwort: IL-6, TNF- α , IL-1 β und IFN- γ steigen im Blut. Das sind – und darin liegt die Pointe – exakt dieselben Moleküle, die eingangs den Kiefer verlassen haben. Nur stammt ein wachsender Anteil jetzt nicht mehr aus dem Kieferknochen, sondern aus dem gesamten Organismus.

IL-6 tritt hier als neuer Akteur hinzu. Es ist das klassische Akutphase-Zytokin, treibt die Leber zur CRP-Synthese und ist von allen Zytokinen dasjenige, dessen chronische Erhöhung am engsten mit Depression, Fatigue und kognitivem Abbau korreliert [19]. Chronisch erhöhtes IL-6 oder hsCRP bei einem Patienten ohne erkennbare Infektion ist ein Grund, nach stillen Herden zu suchen – auch im Kiefer.

Die systemisch erhöhten Spiegel von TNF- α und IFN- γ erreichen über die Blutbahn erneut die Darmwand – dieselbe, die sie gerade geöffnet haben. Sie treiben die MLCK weiter an, halten Claudin-2 hoch und Occludin niedrig. Die Barriere wird durchlässiger, mehr LPS tritt über, NF- κ B bleibt stärker aktiv, die Zytokinspiegel steigen weiter. Der Kreis hat sich geschlossen und ist von seinem Auslöser unabhängig geworden.

Das hat eine klinische Konsequenz, die man aussprechen muss: Eine Darmtherapie allein – Probiotika, Glutamin, Zonulin-Diagnostik, Ernährungsumstellung – arbeitet gegen diese Rückkopplung an, solange der Kiefer weiter liefert. Umgekehrt bleibt nach einer Kiefersanierung der Darm oft noch Monate undicht, weil die Schleife inzwischen aus sich selbst heraus läuft. Beides muss adressiert werden.

Merksatz *Der Kiefer hat den Kreis angestoßen, aber der Kreis braucht ihn nicht mehr. Wer nur die Darmwand behandelt, kämpft gegen eine Schleife, die von oben immer neu befüllt wird.*

4 Die neurale Kaskade: trigeminale Modulation der Darm-Hirn-Achse

Neben dem humoralen Weg existiert ein zweiter, schnellerer: der neurale. Der Nervus trigeminus ist der sensible Nerv des stomatognathen Systems, und seine zentralen Verschaltungen reichen weiter, als in der zahnärztlichen Ausbildung üblicherweise vermittelt wird.

4.1 Der spinale Trigeminskern als Integrationszentrum

Der Nervus trigeminus ist unter den Hirnnerven einzigartig in seiner räumlichen Ausdehnung. Sein spinaler Kern (Nucleus spinalis nervi trigemini) erstreckt sich von der kaudalen Pons durch die Medulla oblongata bis in die oberen Zervikalsegmente, wo er ohne scharfe Grenze in die Substantia gelatinosa des Hinterhorns übergeht; er gliedert sich in Pars oralis, interpolaris und caudalis [20, 21]. Der mesenzephaler Trigeminskern, der die Propriozeption von Zähnen, Parodont und Kaumuskulatur verarbeitet, ist der einzige Kern des ZNS, der Zellkörper primär-afferenter Neurone enthält – die Kauorgane sind damit direkter mit dem Hirnstamm verschaltet als jede andere Körperregion [20].

4.2 Trigeminozervikale Konvergenz und trigemino-sympathische Reflexe

Im trigeminozervikalen Komplex (TCC) konvergieren afferente Fasern des Trigeminus mit denen der oberen Zervikalnerven auf dieselben Projektionsneurone. Zervikale Afferenzen steigen oder sinken bis zu drei Segmente, bevor sie ins Hinterhorn eintreten, sodass Input aus C6/C7 mit trigeminalem Input konvergieren kann [22, 23]. Dies erklärt die klinisch häufige Koinzidenz von craniomandibulärer Dysfunktion und Nacken-Schulter-Beschwerden.

Für die Darm-Hirn-Achse entscheidender ist die Verschaltung mit dem autonomen Nervensystem. Trigeminale Nozizeption erreicht über Interneurone der medullären Formatio reticularis – insbesondere die rostrale ventrolaterale Medulla – die präganglionären sympathischen Neurone der Columna intermediolateralis (T1-T3) und damit den Grenzstrang. Diese Bahn ist die Grundlage der trigemino-autonomen Reflexe: Kumada et al. beschrieben die trigeminale Depressorantwort mit Bradykardie, Hypotension, Apnoe und gastrischer Hypermotilität [24]; der trigeminokardiale Reflex ist heute eine etablierte klinische Entität [25]. Was im Experiment als phasische Antwort auf einen akuten Reiz erscheint, wird bei chronischer Nozizeption aus einem Herd zur tonischen Verschiebung des autonomen Gleichgewichts.

4.3 Sympathikus und Darmmikrobiom

Dass sympathische Aktivität und Mikrobiom bidirektional gekoppelt sind, wurde 2020 in Nature gezeigt: Das Darmmikrobiom moduliert die gut-extrinsischen sympathischen Neurone; Dysbiose steigert die neuronale Aktivität in den

sympathischen Ganglien, während kurzkettige Fettsäuren produzierende Bakterien sie dämpfen [26]. Umgekehrt führt erhöhte splanchnische Sympathikusaktivität zu epithelialer Dysfunktion und Dysbiose; bemerkenswerterweise geht im Tiermodell die Sympathikusaktivierung der Dysbiose zeitlich voraus, was auf eine Kausalrichtung von Sympathikusstress zu Dysbiose hinweist [27].

Ein chronisch aktives Störfeld im Trigeminusgebiet – devitaler Zahn, FDOK, Titanimplantat mit Periimplantitis, apikale Beherdung – hält das autonome Nervensystem damit in einer Dauerschleife: Sympathikus tonisch aktiviert, Parasympathikus supprimiert, Darmperfusion vermindert, Barriere geschwächt, regenerative Prozesse blockiert [4].

4.4 Trigeminus, Epiphyse und HPA-Achse

Neurone des Ganglion trigeminale innervieren die Zirbeldrüse; ein beträchtlicher Anteil dieser Fasern ist CGRP-, Substanz-P- oder PACAP-immunreaktiv [28]. Da die Epiphyse über die Melatoninsynthese zirkadianen Rhythmus, Immunmodulation und antioxidative Kapazität steuert [29], eröffnet die trigeminale Innervation einen Mechanismus, über den chronische orofaziale Reize das neuroendokrine System beeinflussen können – ein Befund, der bislang überwiegend aus Tierstudien stammt.

Besser belegt ist die Verbindung zur Stressachse. Chronische Nozizeption aktiviert über den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus die HPA-Achse: CRH → ACTH → Cortisol. Chronisch erhöhte Glukokortikoidspiegel kompromittieren die intestinale Barrierefunktion, verändern die Mikrobiomzusammensetzung und fördern einen proinflammatorischen Zustand [30, 31]. Die Produktion proinflammatorischer Zytokine und das gestörte Mikrobiom aktivieren die HPA-Achse ihrerseits weiter – eine zweite positive Rückkopplung neben der humoralen.

4.5 Trigeminus und limbisches System

Der Nucleus centralis der Amygdala projiziert direkt auf den motorischen Trigeminuskern; diese Verbindung ist tierexperimentell seit Langem beschrieben [32] und wurde jüngst durch Traktographie an hochauflösenden Diffusionsdaten des Human Connectome Project auch beim Menschen nahegelegt. Der Schaltkreis vermittelt emotionale Kiefermotorik und wird mit der Pathogenese des Bruxismus in Verbindung gebracht. Die Bidirektionalität impliziert, dass nicht nur emotionaler Stress die Kaumuskulatur aktiviert, sondern umgekehrt chronische nozizeptive Signale aus dem Kiefer die limbische Verarbeitung und damit die emotionale Regulation beeinflussen können [33].

Merksatz *Der Kiefer spricht mit dem Darm nicht nur über das Blut, sondern über den Hirnstamm: trigeminale Dauerreize verschieben den Sympathikotonus, aktivieren die Stressachse und erreichen das limbische System.*

5 Oral-enterale Translokation: orale Pathogene und Tight Junctions

Der dritte Weg ist der direkteste. Täglich werden mit dem Speichel etwa 10^{12} Bakterien verschluckt; parodontale Pathogene überleben die Magen- und Gallensäurepassage, gelangen hämatogen über transiente Bakteriämien oder immunzellvermittelt in dendritischen Zellen und Makrophagen in die Darmmukosa und kolonisieren dort ektopisch [34]. Im Mausmodell genügt die orale Gabe von *Porphyromonas gingivalis*, um die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu verändern, die Expression von Tight-Junction-Proteinen zu senken und eine systemische Endotoxämie mit Insulinresistenz auszulösen [35]. Bei bestehender Parodontitis werden zudem oral geprimte Th17-Zellen in den Darm rekrutiert und verstärken dort die Kolitis – die Mundhöhle wird zum Reservoir für Pathobionten und für Immunzellen, die den Darm angreifen [36].

Die Pathogene schädigen Tight Junctions nicht nur indirekt über Zytokine. Sie greifen die Strukturproteine direkt enzymatisch, toxisch und mechanisch an:

***Porphyromonas gingivalis*.** Die Gingipaine – Cysteinproteasen RgpA, RgpB und Kgp – spalten Occludin, ZO-1 und E-Cadherin proteolytisch, ohne dass es einer Entzündungsreaktion bedarf [37]. Das atypische LPS aktiviert bevorzugt TLR2 statt TLR4 und induziert eine tolerogene Immunantwort, die die Erkennung erschwert [10]. Abgeschnürte Membranvesikel (OMVs) transportieren Gingipaine und LPS verpackt durch den Körper und überwinden Barrieren leichter als ganze Bakterien.

***Fusobacterium nucleatum*.** Das Adhäsın FadA bindet an E-Cadherin des Darmepithels, aktiviert den β -Catenin-Signalweg und drosselt die Transkription von Claudin-1, Claudin-7 und ZO-1 [38]. *F. nucleatum* ist in Kolonkarzinom-Biopsien in hoher Dichte nachgewiesen [39] und produziert H_2S und Ammoniak, die Kolonozyten direkt schädigen.

***Treponema denticola*.** Die Serinprotease Dentilisin spaltet Fibronektin, Laminin und Occludin [40]; Methylmercaptan (CH_3SH) schädigt Tight Junctions oxidativ und stört die Mitochondrienfunktion der Epithelzellen. Mit *P. gingivalis* wirkt es synergistisch.

***Tannerella forsythia*.** Das Oberflächenprotein BspA aktiviert TLR2/TLR4 und induziert IL-8 sowie Matrixmetalloproteasen, die Kollagen IV der Basalmembran abbauen – Barriere destabilisierung von unten [41].

***Streptococcus mutans* / *oralis*.** Quantitativ dominant, weniger aggressiv: H_2O_2 -Produktion erzeugt oxidativen Stress mit Phosphorylierung von Occludin und ZO-1; bei Bakteriämien nach Zahnbehandlungen lösen sie transiente IL-1 β - und TNF- α -Ausschüttungen aus.

***Candida albicans*.** Nicht bakteriell, aber oral häufig: Candidalysin, ein porenbildendes Peptidtoxin der Hyphenphase, perforiert Epithelzellmembranen direkt [42]; die sekretierten Aspartylproteasen Sap2 und Sap6 spalten Occludin und E-Cadherin [43]. Orale und intestinale Kolonisation verstärken sich

gegenseitig, vor allem nach Antibiotikagabe.

Merksatz *Die Parodontitis wirkt über alle drei Kaskaden gleichzeitig – humoral, neural und oral-enteral. Das erklärt ihre besonders enge Assoziation mit systemischen und intestinalen Erkrankungen.*

6 Von der Peripherie ins Gehirn: IDO, Kynurenin und Neuroinflammation

6.1 IDO und die Umleitung des Tryptophanstoffwechsels

An dieser Stelle wechselt die Kaskade das Organsystem. Bis hierher ging es um Barrieren und Entzündung; ab jetzt geht es um Neurochemie. Die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) kommt in nahezu allen Geweben vor. Ihre physiologische Aufgabe ist Immuntoleranz: Indem sie Tryptophan lokal verbraucht, entzieht sie aktivierten T-Zellen einen essentiellen Nährstoff. In einer chronischen Entzündung wird derselbe Mechanismus zum Problem. IFN- γ ist der stärkste Induktor von IDO, TNF- α und NF- κ B verstärken die Induktion [14, 44]. Unter chronisch erhöhten Spiegeln läuft IDO dauerhaft auf Hochtouren und leitet Tryptophan systematisch in den Kynureninweg um.

Tryptophan ist die einzige Vorstufe von Serotonin und Melatonin. Unter Normalbedingungen gehen nur ein bis zwei Prozent in die Serotoninsynthese, der Rest in Proteinaufbau und Kynureninweg. Wird IDO chronisch aktiviert, kippt die Bilanz. Rund 95 Prozent des körpereigenen Serotonins werden in den enterochromaffinen Zellen des Darms gebildet [45] – ausgerechnet dort, wo die Entzündung am stärksten ist.

Kynurenin ist ein Verzweigungspunkt. Über die Kynurenin-Aminotransferase entsteht Kynurensäure, ein NMDA-Antagonist mit eher neuroprotektiver Wirkung; über die Kynurenin-3-Monooxygenase entstehen 3-Hydroxykynurenin und schließlich Chinolinsäure – dieser Weg ist neurotoxisch. Welche Richtung überwiegt, entscheiden die Zytokine: Unter IFN- γ und TNF- α dominiert in Makrophagen und Mikroglia der Weg zur Chinolinsäure [46]. Die Kynurenin-Tryptophan-Ratio im Serum ist ein messbarer Biomarker genau dieser Verschiebung.

Merksatz *IDO macht aus einem Immunproblem ein Neurotransmitterproblem. Der Patient hat nicht zu wenig Serotonin, weil er zu wenig Tryptophan isst – sondern weil ein Enzym unter Zytokindruck das Tryptophan woandershin schickt.*

6.2 Die Blut-Hirn-Schranke: asymmetrische Passage

Die Blut-Hirn-Schranke ist die Darmbarriere des Gehirns, gebaut aus denselben Bausteinen: Endothelzellen, verbunden durch Tight Junctions aus Claudin-5, Occludin und ZO-1, ergänzt um Perizyten und Astrozytenendfüße. Sie ist wesentlich dichter organisiert als die Darmwand – und reagiert dennoch auf dieselben Signale. TNF- α und IL-1 β öffnen sie, LPS aktiviert TLR4 direkt auf den

Endothelzellen [47].

Der eigentliche Kern liegt in einer Asymmetrie: Kynurenin passiert – Darm-Serotonin nicht. Serotonin aus dem Darm kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden; das Gehirn muss sein Serotonin selbst synthetisieren und braucht dafür Tryptophan aus dem Blut. Kynurenin dagegen wird über den LAT1-Transporter aktiv ins Gehirn aufgenommen – über denselben Transporter, der Tryptophan befördert, und in Konkurrenz zu ihm [48]. Das Gehirn bekommt also weniger Rohstoff für Serotonin und gleichzeitig mehr Kynurenin, das dort weiterverarbeitet wird.

6.3 Mikroglia, Chinolinsäure, NMDA-Rezeptor und BDNF

Mikroglia sind die residenten Immunzellen des ZNS. Im Ruhezustand sind sie fein verzweigt, tasten ihre Umgebung ab, beschneiden überflüssige Synapsen und halten die Homöostase. Aktiviert werden sie durch IL-1 β , TNF- α , LPS über TLR4 – und durch Kynurenin, das sie selbst zu Chinolinsäure weiterverarbeiten [19, 46].

Chinolinsäure ist das neurotoxische Endprodukt des Kynureninweges und wird im Gehirn fast ausschließlich von aktivierten Mikroglia und eingewanderten Makrophagen gebildet. Sie ist ein Agonist am NMDA-Rezeptor, dem wichtigsten Glutamaterezeptor für Lernen und Gedächtnis. Physiologisch öffnet sich der Rezeptor kurz und kontrolliert; Chinolinsäure hält ihn dauerhaft offen. Der Kalziumeinstrom wird unkontrolliert, die Mitochondrien werden überlastet, reaktive Sauerstoffspezies entstehen, und am Ende steht die Exzitotoxizität – Zelltod durch Übererregung. Zusätzlich hemmt Chinolinsäure die Glutamatwiederaufnahme durch Astrozyten und verstärkt so den eigenen Effekt [49].

Aktivierte Mikroglia produzieren ihrerseits TNF- α , IL-1 β und weitere Chinolinsäure – die Selbstverstärkung aus dem Darm wiederholt sich im Gehirn. Und sie senken BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor), das Wachstums- und Überlebenssignal für Neurone, das für Synapsenplastizität und hippocampale Neurogenese entscheidend ist. Sinkt BDNF, verliert das Gehirn die Fähigkeit, sich zu reparieren; das Hippocampusvolumen schrumpft, was im MRT depressiver Patienten regelhaft zu sehen ist [50]. Der niedrige BDNF-Spiegel ist der Grund, warum die Schäden dieser Kaskade nicht spontan heilen, sobald der Reiz nachlässt.

Merksatz *Im Gehirn tritt kein Bakterium auf. Es genügt, dass die Mikroglia dieselben Zytokine hören wie die Makrophagen im Kiefer – und dass sie Kynurenin in ein Molekül verwandeln, das Nervenzellen übererregt und ihre Reparatur abschaltet.*

6.4 Sickness Behaviour: die Endstrecke

Die letzte Station ist die einzige, die der Patient selbst berichtet. Sickness Behaviour, das Krankheitsverhalten, ist ein evolutionär altes Programm: Erreichen periphere Zytokine das Gehirn – über die Blut-Hirn-Schranke, über

vagale Afferenzen und über Prostaglandine im Plexus choroideus –, schaltet es den Organismus auf Rückzug. Appetit sinkt, Schlafbedürfnis steigt, Interesse an Umgebung und Sozialem fällt weg, die Schmerzschwelle sinkt [19]. Bei einer akuten Infektion ist das sinnvoll und dauert Tage. Bei einer chronischen Zytokinquelle im Kiefer dauert es Jahre – und wird dann nicht mehr als Krankheitsverhalten erkannt, sondern als Persönlichkeit, Depression oder Erschöpfungssyndrom.

Fatigue ist keine Müdigkeit, sondern eine Energieerschöpfung, die Schlaf nicht behebt. IL-6 und TNF- α hemmen die mitochondriale ATP-Produktion, aktivierte Mikroglia erhöhen den Energiebedarf der Neurone bei sinkender Versorgung, und der Tryptophanmangel senkt neben Serotonin auch die dopaminerge Aktivität, aus der Antrieb entsteht. Klinisch ist das eine organische Erschöpfung, keine psychische – auch wenn sie sich äußerlich nicht unterscheidet.

Brain Fog umfasst Konzentrationsschwäche, Wortfindungsstörungen, verlangsamtes Denken und Gedächtnislücken. Hinter dem unscharfen Begriff steht ein scharfer Mechanismus: NMDA-Überaktivierung durch Chinolinsäure, mikroglialer Synapsenabbau und niedriger BDNF. Bei FDOK-Patienten ist Brain Fog häufig das erste Symptom, das sie selbst benennen – und häufig das erste, das nach der Sanierung zurückgeht.

Anhedonie – die Unfähigkeit, Freude zu empfinden – verdient den genauesten Blick, weil sie am ehesten mit Depression verwechselt wird und anders funktioniert. Sie entsteht nicht primär aus Serotoninmangel, sondern aus einem Dopamindefizit im mesolimbischen Belohnungssystem: IL-6 und TNF- α reduzieren die Dopaminsynthese über Tetrahydrobiopterin-Verbrauch und Hemmung der Tyrosinhydroxylase [51]; Kynurensäure blockiert α 7-Nikotinrezeptoren und senkt die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens [46]; Chinolinsäure schädigt die Neurone des präfrontalen Belohnungsnetzwerks direkt. Das erklärt, warum Patienten mit inflammatorischer Anhedonie auf klassische SSRI oft schlecht ansprechen: Das Medikament greift am Serotonin an, das Problem liegt beim Dopamin.

Zentralisierter Schmerz meint nicht den Schmerz im Kiefer – der fehlt bei FDOK meist –, sondern die Sensitivierung des gesamten Systems: Aktivierte Mikroglia im Hinterhorn und NMDA-Überaktivierung im Thalamus senken die Schmerzschwelle; Reize unterhalb der Wahrnehmungsgrenze werden als Schmerz verarbeitet, entstandener Schmerz klingt nicht ab [52]. Das ist die gemeinsame Endstrecke von Fibromyalgie, chronischem Rückenschmerz ohne Befund und atypischem Gesichtsschmerz – und der Grund, warum periphere Analgetika hier kaum wirken.

Merksatz *Sickness Behaviour ist die einzige Station, die der Patient sieht. Alle anderen sind unsichtbar. Wer nur diese Station behandelt – mit Antidepressiva, Schmerzmitteln, Stimulanzen –, behandelt das Symptom einer Kaskade, deren Anfang im Kiefer liegt.*

7 Entgiftung: die richtige Adresse für jede Belastung

„Entgiftung“ ist im Praxisalltag ein Sammelbegriff für sehr verschiedene Vorgänge. Wer einen Patienten mit devitalen Zähnen, einer FDOK und Amalgamresten vor sich hat, hat drei Belastungen, die drei völlig unterschiedliche Systeme beanspruchen – und nur eine davon läuft über die Cytochrom-P450-Enzyme, die auf Kongressfolien so gern gezeigt werden. Der Körper kann Fremdstoffe umbauen, verpacken und hinaustransportieren (Phase I bis III). Das gilt für organische Moleküle, nicht für Metallionen und nicht für körpereigene Signalstoffe. Für diese beiden Gruppen gibt es eigene Systeme, die mit Phase I bis III nichts zu tun haben, aber mit ihnen um dieselben Ressourcen konkurrieren.

7.1 Phase I - Funktionalisierung

Phase I macht lipophile Moleküle angreifbar: Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs), Flavin-Monooxygenasen (FMO), Monoamin- und Diaminoxidasen bauen funktionelle Gruppen ein, an die Phase II später anknüpft [53]. Zwei Dinge werden dabei meist unterschlagen. Erstens macht Phase I Moleküle reaktiver, nicht harmloser – wer Phase I induziert, ohne dass Phase II mitkommt, produziert Giftstoffe. Zweitens sind CYPs Radikalquellen; CYP2E1 entkoppelt leicht und setzt Superoxid frei.

Von den vier Stoffgruppen aus dem devitalen Zahn – Schwefelverbindungen, biogene Amine, Indole, LPS – ist genau eine ein klassisches CYP-Substrat: die Indole. Die quantitativ wichtigeren Schwefelverbindungen laufen über die Flavin-Monooxygenase FMO3, die Thioether zu Sulfoxiden oxidiert [54], sowie über die mitochondriale Sulfid-Chinon-Oxidoreduktase für H₂S. Die Amine gehen über DAO und MAO. LPS wird von keinem Leberenzym metabolisiert, sondern in Makrophagen durch die Acyloxyacyl-Hydrolase und im Darm durch die intestinale alkalische Phosphatase inaktiviert [55].

Merksatz *Von den Toxinen des devitalen Zahns trifft Phase I nur die Indole. Ein CYP-Genprofil beantwortet die Zahnherdfrage nicht – CYP2D6 sagt etwas über Antidepressiva und Betablocker, nicht über Quecksilber oder Entzündung.*

7.2 Phase II - Konjugation als Engpass

Phase II koppelt das Phase-I-Produkt an ein wasserlösliches Molekül: Glutathion durch die Glutathion-S-Transferasen (GST), Glucuronsäure durch UGTs, Sulfat, Acetylgruppen durch NAT2, Methylgruppen durch COMT [53]. Jede dieser Reaktionen hat ein begrenztes Substrat – Cystein für Glutathion, Methylgruppen aus dem Folat-B12-Zyklus. Die genetischen Varianten sind hier mindestens so relevant wie in Phase I, werden aber seltener bestimmt: GSTM1-Null tragen etwa die Hälfte der Europäer, GSTT1-Null ein Fünftel; Doppel-Null-Träger haben eine messbar reduzierte Kapazität, Metalle und Epoxide zu konjugieren [56].

Merksatz Phase II ist der Flaschenhals, und GST ist das Gen, das bei Metallen zählt. Ein GSTM1/T1-Doppel-Null-Träger mit Amalgam hat ein Problem, das kein CYP-Profil zeigt.

7.3 Phase III - Transport und enterohepatischer Kreislauf

Das konjugierte Molekül muss die Zelle verlassen: MRP2 pumpt Glutathion-Konjugate und Metallkomplexe in die Galle, P-Glykoprotein wirft lipophile Fremdstoffe ins Darmlumen zurück. Ohne funktionierende Phase III stauen sich Konjugate intrazellulär und hemmen rückwirkend Phase II. Ein eigenes Problem ist der enterohepatische Kreislauf: Bakterielle β -Glucuronidasen spalten Glucuronide wieder auf, Quecksilber-Glutathion-Komplexe zerfallen im Ileum, und bei durchlässiger Darmwand wird der Rücktransport effizienter. Der Darm ist damit nicht nur Eintrittspforte, sondern auch die Stelle, an der bereits ausgeschiedene Toxine wieder eingefangen werden.

Merksatz Ein undichter Darm sabotiert die Entgiftung von hinten.

7.4 Metalle - die erste falsche Adresse

Ein Metallion lässt sich weder oxidieren noch spalten. Quecksilber bleibt Quecksilber; der Körper kann es nur binden, umverteilen und ausscheiden. Das zentrale Molekül ist Glutathion, dessen Thiolgruppe Hg^{2+} , Cd^{2+} und Pb^{2+} bindet; der Komplex wird über MRP2 biliär ausgeschieden, die GST-Genetik wird damit direkt zur Metallgenetik. Metallothionein bindet Metalle fester, deponiert sie aber intrazellulär in Niere und Leber – es entgiftet nicht, es parkt. Selen bildet mit Quecksilber inertes Quecksilberselenid, entzieht dabei aber den Selenoenzymen ihren Cofaktor [57].

Metalle sind zusätzlich Gegenspieler der übrigen Entgiftung: Quecksilber hemmt Glutathion-Peroxidase und Thioredoxin-Reduktase bereits im nanomolaren Bereich, blockiert CYP-Enzyme über deren Thiolgruppen und stört die Hämsynthese [57]. Eine Metallbelastung schwächt also alle drei Phasen – während die Phasen umgekehrt am Metall nichts ändern können. Chelatoren wie DMPS und DMSA sind chemisch dosierbare, renal ausscheidbare Thiole; sie mobilisieren gespeicherte Metalle, was ohne funktionierende Ausscheidung zur Umverteilung führen kann.

7.5 Zytokine - die zweite falsche Adresse

RANTES, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-6 und IFN- γ sind Proteine. Sie werden nicht entgiftet, weil sie nicht fremd sind; der Körper baut sie über Rezeptorbindung, Internalisierung und Proteolyse innerhalb von Minuten bis Stunden ab. Das Problem bei chronischer Entzündung ist nicht ein zu langsamer Abbau, sondern die ununterbrochene Nachproduktion. Es gibt keinen Entgiftungsweg für ein Signal, das die Quelle jede Stunde neu sendet. Die einzige kausale Antwort ist deshalb die Quelle: die chirurgische Sanierung des Herdes. Darunter gibt es zwei Ebenen, die sinnvoll unterstützen, aber nicht ersetzen: Resolution – der aktive Entzündungsabschluss durch Resolvine, Protektine und Maresine aus

EPA und DHA sowie durch regulatorische T-Zellen [58] – und Signaldämpfung durch NF-κB-Hemmung (Curcumin, Resveratrol, Boswellia) oder Vagusstimulation über den cholinergen anti-inflammatorischen Reflex.

Der Zusammenhang zwischen Zytokinen und CYP-Enzymen existiert – aber in der Gegenrichtung. IL-6, TNF-α und IL-1β aktivieren NF-κB, und NF-κB unterdrückt die nukleären Rezeptoren PXR und CAR, über die CYP-Gene transkribiert werden. Bei Sepsis, rheumatoider Arthritis und Tumorerkrankungen fällt die Aktivität von CYP3A4, 1A2, 2C9 und 2C19 um 30 bis 70 Prozent – gut belegt, weil es die Medikamentenspiegel dieser Patienten verändert [59]. Für den Kieferherd-Patienten gilt dasselbe: Sein CYP-Genotyp bleibt, was er ist, aber sein Phänotyp fällt unter das genetisch Erwartbare.

Merksatz *Zytokine haben keine Entgiftungsadresse, nur eine Quelle. Sie sind nicht Substrat der CYPs, sondern deren Abschalter. Der Herd entgiftet nicht schlechter, weil die Leber schwach ist – die Leber wird schwach, weil der Herd sendet.*

7.6 Die Konkurrenz um Glutathion - warum die Reihenfolge zählt

Führt man die fünf Systeme zusammen, zeigt sich ein gemeinsamer Engpass. Glutathion wird gebraucht, um Metalle zu binden, Phase-I-Produkte zu konjugieren und die Peroxide der Entzündung zu reduzieren. Selen wird für Glutathion-Peroxidase und Thioredoxin-Reduktase gebraucht – und von Quecksilber weggefangen. Methylgruppen werden für Catecholamine, DNA und die Methylierung von Arsen und Quecksilber benötigt. Ein Patient mit Amalgam, einer FDOK, einem devitalen Zahn und einem GSTM1-Null-Genotyp hat vier Verbraucher an einem Pool, der bei Entzündung ohnehin sinkt.

Daraus folgt die Reihenfolge: Erst die Entzündungsquelle entfernen, weil sie den Pool laufend leert und zusätzlich Phase I herunterfährt. Dann die Barriere schließen, damit LPS-Nachschub und enterohepatische Rückresorption aufhören. Dann Selen, Cystein und Methylgruppen auffüllen. Erst dann Metalle mobilisieren. Wer die Reihenfolge umkehrt und beim entzündeten Patienten mit Chelatoren beginnt, verteilt Quecksilber in einem Organismus um, dem die Kapazität fehlt, es auszuschcheiden.

Merksatz *Ein Glutathionpool, fünf Verbraucher. Deshalb: erst Herd, dann Darm, dann Substrat, dann Metall – nie umgekehrt.*

8 Diagnostische und therapeutische Konsequenzen

8.1 Diagnostik

Die beschriebenen Kaskaden lassen sich an mehreren Stationen messen. Der Herd selbst entzieht sich dem zweidimensionalen Röntgenbild häufig; die dreidimensionale Bildgebung (DVT) mit Beurteilung der Knochendichte ist für FDOK und apikale Restostitiden der diagnostische Standard, ergänzt durch die

Bestimmung von RANTES/CCL5 im Serum oder im Operationsmaterial [5, 60]. Die individuelle Reaktionsbereitschaft auf Titan wird im Titan-Stimulationstest (TNF- α /IL-1 β -Freisetzung nach Partikelexposition) erfasst [9]. Die Darmbarriere bildet sich in LBP und Zonulin ab, die systemische Inflammation in hsCRP und IL-6, die Umleitung des Tryptophanstoffwechsels in der Kynurenin-Tryptophan-Ratio [46]. Wer beim Patienten mit Fatigue, Brain Fog und Anhedonie diese Parameter misst und den Darm untersucht, arbeitet richtig – aber unvollständig, solange der Kiefer nicht dreidimensional angeschaut wurde.

8.2 Sanierung des Herdes

Die kausale Therapie ist die Entfernung der Quelle: Extraktion devitaler Zähne mit vollständiger Kürettage des periapikalen Gewebes, chirurgische Ausräumung fettig-degenerativer Osteolysen, Explantation immunologisch auffälliger Titanimplantate mit Versorgung durch Keramikimplantate, systematische Parodontistherapie und metallfreie prothetische Rekonstruktion. Die Sanierung muss in die oben abgeleitete Reihenfolge eingebettet werden – sie ist der erste Schritt, nicht der einzige.

8.3 Barriere und Mikrobiom

Parallel zur Sanierung muss die Rückkopplungsschleife im Darm unterbrochen werden. Butyrat-Produzenten wie *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* und *Clostridium butyricum* stärken Tight Junctions direkt und hemmen NF- κ B; *F. prausnitzii* ist bei Parodontitis-Patienten häufig reduziert und lässt sich, da nicht kultivierbar, nur indirekt über Präbiotika (Inulin, resistente Stärke) aufbauen [61]. *Lactobacillus plantarum* erhöht Claudin-3, Occludin und ZO-1 auf mRNA- und Proteinebene [62]; *L. rhamnosus* GG stärkt Occludin und ZO-2. Für die Darm-Hirn-Kommunikation sind *L. reuteri* (Serotoninsynthese, Corticosteronsenkung) und die Kombination *L. helveticus*/*B. longum* belegt, die in randomisierten Studien Cortisol und psychische Distress-Scores senkt [63]. Ist die Expositionsquelle eliminiert, können diese Maßnahmen nachhaltig wirken.

9 Schlussfolgerung

Das stomatognathe System ist über zirkulierende Zytokine, über den Nervus trigeminus und über die enterale Translokation oraler Pathogene umfassender mit Darm und ZNS vernetzt, als Zahnmedizin, Gastroenterologie und Psychiatrie bislang berücksichtigen. Die hier dargestellten Kaskaden – von der stummen Zytokinquelle im Kiefer über Tight-Junction-Disruption, metabolische Endotoxämie und IDO-Induktion bis zur mikroglialen Neuroinflammation – bilden ein pathophysiologisches Kontinuum, das die klinische Trias aus Fatigue, Brain Fog und Anhedonie bei Patienten mit chronischen oralen Herden mechanistisch erklärt. Jede einzelne Station ist in der Literatur gut belegt. Neu ist nicht die Achse, sondern die Adresse des Absenders.

Die klinische Konsequenz ist eine interdisziplinäre Diagnostik und Therapie:

Die Sanierung oraler Störfelder sollte als Bestandteil eines biologisch - integrativem Behandlungskonzepts bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, dysbioseassoziierten Beschwerden, Erschöpfungssyndromen und neuropsychiatrischen Symptomen erwogen werden – und zwar vor der Metallmobilisation und begleitet von einer Therapie der intestinalen Barriere. Der Kiefer ist eine chronische, stumme, jahrzehntelang aktive Zytokinquelle, die in keinem gastroenterologischen und in keinem psychiatrischen Diagnostikschema vorkommt. Die Vollständigkeit beginnt mit einem dreidimensionalen Blick in den Kieferknochen.

Interessenkonflikt: Der Autor betreibt eine Praxis für biologisch-integrative Zahnmedizin und Keramikimplantologie und ist als Referent zu den behandelten Themen tätig.

Glossar

Anhedonie – Unfähigkeit, Freude zu empfinden; bei Neuroinflammation primär dopaminergen Ursprungs (mesolimbisches Belohnungssystem), nicht serotonergen.

BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) – Neurotrophin, das Überleben, Wachstum und Plastizität von Neuronen sowie die hippocampale Neurogenese fördert; wird durch aktivierte Mikroglia gesenkt.

Blut-Hirn-Schranke – Barriere aus Endothelzellen mit Tight Junctions (Claudin-5, Occludin, ZO-1), Perizyten und Astrozytenendfüßen; kontrolliert den Stoffaustausch zwischen Blut und ZNS.

Brain Fog – Subjektive kognitive Beeinträchtigung (Konzentration, Wortfindung, Denktempo, Gedächtnis); mechanistisch durch NMDA-Überaktivierung, mikroglialen Synapsenabbau und BDNF-Mangel erklärbar.

Candidalysin – Porenbildendes Peptidtoxin von *Candida albicans* in der Hyphenphase; perforiert Epithelzellmembranen direkt.

Chinolinsäure – Neurotoxisches Endprodukt des Kynureninweges; NMDA-Rezeptor-Agonist, der Exzitotoxizität auslöst. Wird im ZNS fast ausschließlich von aktivierten Mikroglia und Makrophagen gebildet.

Claudin-2 – Porenbildendes Transmembranprotein der Tight Junctions; seine Hochregulation durch TNF- α und IL-6 erhöht die parazelluläre Permeabilität. Marker der entzündlichen Barrierestörung.

CYP (Cytochrom P450) – Enzymsuperfamilie der Phase-I-Biotransformation; metabolisiert organische Fremdstoffe und Arzneimittel, nicht Metallionen und nicht Zytokine. Wird durch NF- κ B herunterreguliert.

DVT (Digitale Volumentomographie) – Dreidimensionales Röntgenverfahren des Kiefer-Gesichtsbereichs; ermöglicht im Gegensatz zum Orthopantomogramm die Beurteilung von Knochendichte und Markraumdefekten.

Dysbiose – Störung der Zusammensetzung und Funktion der Darmmikrobiota; kann durch Sympathikusaktivierung, orale Pathogene, Zytokine oder Kortisol induziert werden.

Exzitotoxizität – Neuronaler Zelltod durch übermäßige Aktivierung von Glutamatrezeptoren (v. a. NMDA-Rezeptor) mit unkontrolliertem Kalziumeinstrom und mitochondrialer Überlastung.

FDOK / NICO – Fettig-degenerative Osteonekrose (Osteolyse) des Kieferknochens; engl. Neuralgia-Inducing Cavitational Osteonecrosis. Chronischer, meist schmerzfreier Herd mit hoher RANTES/CCL5- und FGF-2-Expression.

FMO3 (Flavin-Monooxygenase 3) – Phase-I-Enzym, das Thioether und andere Schwefelverbindungen zu Sulfoxiden oxidiert; zuständig für die Schwefelverbindungen aus devitalen Zähnen, nicht CYP.

Gingipaine – Cysteinproteasen von *Porphyromonas gingivalis* (RgpA, RgpB, Kgp); spalten Occludin, ZO-1 und E-Cadherin proteolytisch.

Glutathion (GSH) – Tripeptid und zentrales intrazelluläres Antioxidans; bindet über seine Thiolgruppe Metallionen und konjugiert Phase-I-Produkte.

Gemeinsamer Engpass von Entgiftung, Metallbindung und Entzündungskontrolle.

GST (Glutathion-S-Transferase) – Phase-II-Enzymfamilie; katalysiert die Glutathion-Konjugation. GSTM1/GSTT1-Nullgenotypen (ca. 50 % bzw. 20 % der Europäer) reduzieren die Konjugationskapazität für Metalle und Epoxide.

HPA-Achse – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse; neuroendokrine Stressachse (CRH → ACTH → Cortisol), die über Kortisol die intestinale Barriere und das Mikrobiom beeinflusst.

IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase) – Enzym, das Tryptophan zu Kynurenin abbaut; wird durch IFN- γ (stärkster Induktor), TNF- α und NF- κ B induziert und lenkt Tryptophan vom Serotonin- in den Kynureninweg.

IL-1 β (Interleukin-1 beta) – Proinflammatorisches Frühzytokin; erhöht die Gefäßpermeabilität, passiert die Blut-Hirn-Schranke über sättigbare Transporter und aktiviert Mikroglia.

IL-6 (Interleukin-6) – Akutphase-Zytokin; treibt die hepatische CRP-Synthese. Seine chronische Erhöhung korreliert am engsten mit Depression, Fatigue und kognitivem Abbau.

Kynurenin – Hauptmetabolit von Tryptophan über IDO; Verzweigungspunkt zu neuroprotektiver Kynurensäure oder neurotoxischer Chinolinsäure. Passiert die Blut-Hirn-Schranke über LAT1.

Kynurenin-Tryptophan-Ratio – Serumquotient als Biomarker der IDO-Aktivität und damit der entzündungsbedingten Umleitung des Tryptophanstoffwechsels.

LAT1 – Large neutral Amino acid Transporter 1; befördert Tryptophan und Kynurenin kompetitiv über die Blut-Hirn-Schranke.

LBP (Lipopolysaccharid-Bindeprotein) – Hepatisches Akutphase-Protein; bindet LPS, übergibt es an CD14/TLR4 und potenziert dessen Wirkung. Serummarker der bakteriellen Translokation.

Leaky Gut – Klinischer Sammelbegriff für erhöhte intestinale Permeabilität infolge einer Tight-Junction-Disruption.

LPS (Lipopolysaccharid) – Endotoxinbestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien; aktiviert über LBP/CD14/TLR4 und NF- κ B die angeborene Immunantwort.

Metabolische Endotoxämie – Chronisch erhöhte LPS-Spiegel im Blut durch Translokation bakterieller Bestandteile bei gestörter Darmbarriere; eigenständiger Treiber systemischer Inflammation.

Mikroglia – Residente Immunzellen des ZNS (ca. 10–15 % der Hirnzellen); im Ruhezustand für Synapsenpflege zuständig, aktiviert Quelle von TNF- α , IL-1 β und Chinolinsäure.

MLCK (Myosin-Leichtketten-Kinase) – Enzym, das NF- κ B-abhängig durch TNF- α induziert wird und über Kontraktion des perijunktionalen Aktomyosins die Tight Junctions mechanisch öffnet.

NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) – Zentraler Transkriptionsfaktor der Entzündung; aktiviert über 150 Zielgene, u. a. TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, iNOS. Hemmt zugleich die CYP-Transkription über PXR/CAR.

- NMDA-Rezeptor** – Ionotroper Glutamatrezeptor; physiologisch Grundlage von Langzeitpotenzierung und Gedächtnis, bei Daueraktivierung durch Chinolinsäure Ursache von Exzitotoxizität.
- Occludin** – Abdichtendes Transmembranprotein der Tight Junctions und Sensor der Junction; reagiert als erstes auf oxidativen Stress, Zytokine und bakterielle Proteasen.
- OMVs (Outer Membrane Vesicles)** – Von gramnegativen Bakterien abgeschnürte Membranvesikel; transportieren Virulenzfaktoren (z. B. Gingipaine, LPS) verpackt durch den Organismus.
- RANTES / CCL5** – Chemokin (C-C-Motiv-Ligand 5); rekrutiert Monozyten, T-Zellen, Eosinophile und NK-Zellen. Signaturmolekül der FDOK; unterhält Entzündung ohne Schmerz oder Fieber.
- Resolution** – Aktiver, programmierter Abschluss einer Entzündung; getragen von spezialisierten pro-resolvierenden Mediatoren (Resolvine, Protektine, Maresine aus EPA/DHA) und regulatorischen T-Zellen.
- Sickness Behaviour** – Evolutionär konserviertes Krankheitsverhalten (Appetitverlust, Rückzug, Hypersomnie, Hyperalgesie), das periphere Zytokine im Gehirn auslösen; bei chronischer Zytokinquelle dauerhaft aktiviert.
- Silent Inflammation** – Chronische, niedrigschwellige Entzündung ohne klinische Kardinalsymptome; laborchemisch über hsCRP, IL-6, TNF- α oder RANTES/CCL5 nachweisbar.
- Störfeld** – Begriff der Neuraltherapie nach Huneke: chronisch veränderter Gewebereich, der über nozizeptive und autonome Bahnen das vegetative Nervensystem segmental oder systemisch destabilisiert.
- Tight Junctions** – Proteingürtel (Claudine, Occludin, ZO-1) am apikalen Rand von Epithel- und Endothelzellen; reguliert die parazelluläre Permeabilität von Darmbarriere und Blut-Hirn-Schranke.
- Titan-Stimulationstest** – Labortest, der die individuelle Freisetzung von TNF- α und IL-1 β aus Monozyten nach Titanoxidpartikel-Exposition misst; erfasst die entzündliche Reaktionsbereitschaft gegenüber Titan.
- TLR4 (Toll-like-Rezeptor 4)** – Endotoxinsensor der angeborenen Immunität auf Makrophagen, dendritischen Zellen, Enterozyten, Endothel und Mikroglia; signalisiert über MyD88 zu NF- κ B.
- TNF- α (Tumornekrosefaktor alpha)** – Schnellstes und potentestes proinflammatorisches Zytokin; aktiviert NF- κ B und ist der am besten belegte Öffner epithelialer Tight Junctions.
- Trigeminozervikaler Komplex (TCC)** – Funktionelle Einheit aus Nucleus spinalis nervi trigemini (Pars caudalis) und Hinterhorn der oberen Zervikalsegmente, in der trigeminale und zervikale Afferenzen konvergieren.
- Tryptophan** – Essentielle Aminosäure; einzige Vorstufe von Serotonin und Melatonin. Wird bei IDO-Induktion in den Kynureninweg umgeleitet.
- ZO-1 (Zonula occludens-1)** – Intrazelluläres Gerüstprotein der Tight Junctions; verankert Claudine und Occludin am Aktin-Zytoskelett.

Literatur

- [1] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701–712.
- [2] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis. *Annu Rev Med.* 2022;73:439–453.
- [3] Barop H. Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke. Stuttgart: Haug; 2014.
- [4] Fischer L, Barop H, Ludin SM, Schaible HG. The influence of modern neurophysiology on the previous definitions of "segment" and "interference field" in neural therapy. *Complement Med Res.* 2022;29(3):257–266.
- [5] Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? *Int J Gen Med.* 2013;6:277–290.
- [6] Lechner J, von Baehr V. Chemokine RANTES/CCL5 as an unknown link between wound healing in the jawbone and systemic disease: is prediction and tailored treatments in the horizon? *EPMA J.* 2015;6:10.
- [7] Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205–1217.
- [8] Lechner J, Numbissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone – a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health? *EPMA J.* 2018;9(3):331–343.
- [9] Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schütt S. Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(4):537–543.
- [10] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30–44.
- [11] Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, et al. TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(3):G367–G376.
- [12] Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):799–809.
- [13] Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2(4):241–248.
- [14] Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon- γ , indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 1991;5(11):2516–2522.
- [15] Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72.
- [16] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761–1772.
- [17] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008;42(2):145–151.
- [18] Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene.* 1999;18(49):6853–6866.
- [19] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
- [20] Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 8. Aufl. München: Elsevier; 2021.
- [21] Huff T, Weisbrod LJ, Daly DT. Neuroanatomy, cranial nerve 5 (trigeminal). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- [22] Piovesan EJ, Kowacs PA, Oshinsky ML. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):377-383.
- [23] Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):371-376.
- [24] Kumada M, Dampney RA, Reis DJ. The trigeminal depressor response: a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. *Brain Res.* 1977;119(2):305-326.
- [25] Schaller B. Trigemino-cardiac reflex: a clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol.* 2004;251(6):658-665.
- [26] Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature.* 2020;583(7816):441-446.
- [27] Zubcevic J, Richards EM, Yang T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. *Circ Res.* 2019;125(1):104-116.
- [28] Møller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.* 2002;309(1):139-150.
- [29] Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278.
- [30] Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:392.
- [31] Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):434-445.
- [32] Hopkins DA, Holstege G. Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brain Res.* 1978;32(4):529-547.
- [33] Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6(1):13-34.
- [34] Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases. *J Dent Res.* 2020;99(9):1021-1029.
- [35] Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep.* 2014;4:4828.
- [36] Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell.* 2020;182(2):447-462.
- [37] Katz J, Yang QB, Zhang P, et al. Hydrolysis of epithelial junctional proteins by *Porphyromonas gingivalis* gingipains. *Infect Immun.* 2002;70(5):2512-2518.
- [38] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):195-206.
- [39] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22(2):299-306.
- [40] Chi B, Qi M, Kuramitsu HK. Role of dentilisin in *Treponema denticola* epithelial cell layer penetration. *Res Microbiol.* 2003;154(9):637-643.
- [41] Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol* 2000. 2010;54(1):106-116.
- [42] Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature.* 2016;532(7597):64-68.

- [43] Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(3):400-428.
- [44] Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science.* 2017;357(6349):eaaf9794.
- [45] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-276.
- [46] Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(7):465-477.
- [47] Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):26-32.
- [48] Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem.* 1991;56(6):2007-2017.
- [49] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J.* 2012;279(8):1356-1365.
- [50] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1116-1127.
- [51] Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):216-226.
- [52] Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533-548.
- [53] Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(2):103-116.
- [54] Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther.* 2005;106(3):357-387.
- [55] Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe.* 2007;2(6):371-382.
- [56] Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000;61(3):154-166.
- [57] Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(8):609-662.
- [58] Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
- [59] Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(4):434-438.
- [60] Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M, von Baehr V. Ultrasound sonography to detect focal osteoporotic jawbone marrow defects: clinical comparative study with corresponding Hounsfield units and RANTES/CCL5 expression. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2020;12:205-216.
- [61] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(43):16731-16736.
- [62] Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(6):G851-G859.

- [63] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755–764.
- [64] Ng YL, Tonzetich J. Effect of hydrogen sulfide and methyl mercaptan on the permeability of oral mucosa. *J Dent Res.* 1984;63(8):994–997.
- [65] Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH. Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992;32:109–134.
- [66] Johnson EM, Renvert S, Manzanares Dauleux MC, et al. Modulation of human gingival fibroblast cell metabolism by methyl mercaptan. *J Periodontal Res.* 1992;27(5):476–483. [Jahr im Ursprungstext mit 1996 angegeben – bitte gegen die Quelle prüfen, bevor der Artikel publiziert wird.]
- [67] Ratkay LG, Waterfield JD, Tonzetich J. Stimulation of enzyme and cytokine production by methyl mercaptan in human gingival fibroblast and monocyte cell cultures. *Arch Oral Biol.* 1995;40(4):337–344.
- [68] Coil J, Tam E, Waterfield JD. Proinflammatory effects of volatile sulphur compounds. [Autoren bestätigt über IMD Berlin, Titel/Journal/Seitenzahl nicht verifiziert – bitte Originalarbeit besorgen und vollständig zitieren.] 2004.
- [69] Jacobi-Gresser E, et al. Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int J Gen Med.* 2015;8. [Vollständige Autorenliste und Seitenzahlen nicht verifiziert – Originalarbeit vor Publikation gegenlesen; Studiendetails zu Patientenzahl und Gruppenverteilung im Fließtext entsprechend bewusst allgemein gehalten.]
- [70] von Baehr V. Unveröffentlichte Auswertung mehrjähriger Labordaten, IMD Berlin. [Nur mit ausdrücklicher Zustimmung von Herrn von Baehr als Quelle verwenden – vor Publikation klären, ob und wie er zitiert werden möchte.]