

Die aktive Sauerstoffbehandlung,

eine vielversprechende Therapie in der allgemeinen Praxis

Sauerstoff wird in der Medizin eingesetzt, um die Heilung chronischer Wunden zu fördern. Im Mund sind alle in der Medizin angewendeten Methoden schwer nutzbar. Wie lässt sich eine alternative Form der Sauerstofftherapie, Topical Oral Oxygen Therapy (TOOTH), in der Zahnarztpraxis dennoch erfolgreich einsetzen? Eine Diskussion anhand von drei Fallbeispielen.

Ronald Muts ist allgemein-praktizierender Zahnarzt bei MP3 Tandartsen in Apeldoorn (Niederlande).

Mit Dank an Hans Beekmans (Casus 3), Zahnarzt in Laren, Niederlande, Bart van Noordenne, Parodontologe und Implantologe, sowie Peter Blijdorp (Geschichte und Crista iliaca-Casus), Kieferchirurg

Einleitung

Sauerstoff wird in der Medizin schon seit über hundert Jahren zur Förderung der Wundheilung eingesetzt. Die klinischen Ergebnisse schwankten jedoch stark und waren oft enttäuschend. Sauerstoffbehandlungen wurden wild drauflos genutzt und Medizin mit Sauerstoff war bis vor kurzem noch von einer Aura der Quacksalberei umgeben. Aufgrund eines besseren wissenschaftlichen Verständnisses der Sauerstoffphysiologie und mit Hilfe randomisierter prospektiver klinischer Studien gilt der gezielte Einsatz von Sauerstoff in der Wundheilung derzeit jedoch als anerkannte Behandlungsmöglichkeit¹.

Pioniere mit Sauerstoff

Die niederländischen Pioniere Professor Ite Boerema und sein Schüler -später auch Professor- Pim Brummelkamp verwendeten in den 1960er Jahren nach Operationen am offenen Herzen und bei lebensbedrohlichen anaeroben Infektionen, wie den Erregern von Gasgangrän, Clostridium welchii², mit Erfolg eine Form von Sauerstoffbehandlung: die hyperbare Sauerstofftherapie. Oft ließen sich Extremitäten damit retten. Normale Luft enthält in etwa 78 % Stickstoff, 21 % Sauerstoff und 1 % andere Stoffe. Durch das Einatmen von 100 % Sauerstoff kann die Sättigung der Erythrozyten mit 98 % Sauerstoff (Normalwert) auf 100 % erhöht werden. Essenziell an der hyperbaren Sauerstofftherapie ist jedoch der erhöhte Druck von 2 bis 2,5 Atmosphäre in einer Druckkabine.



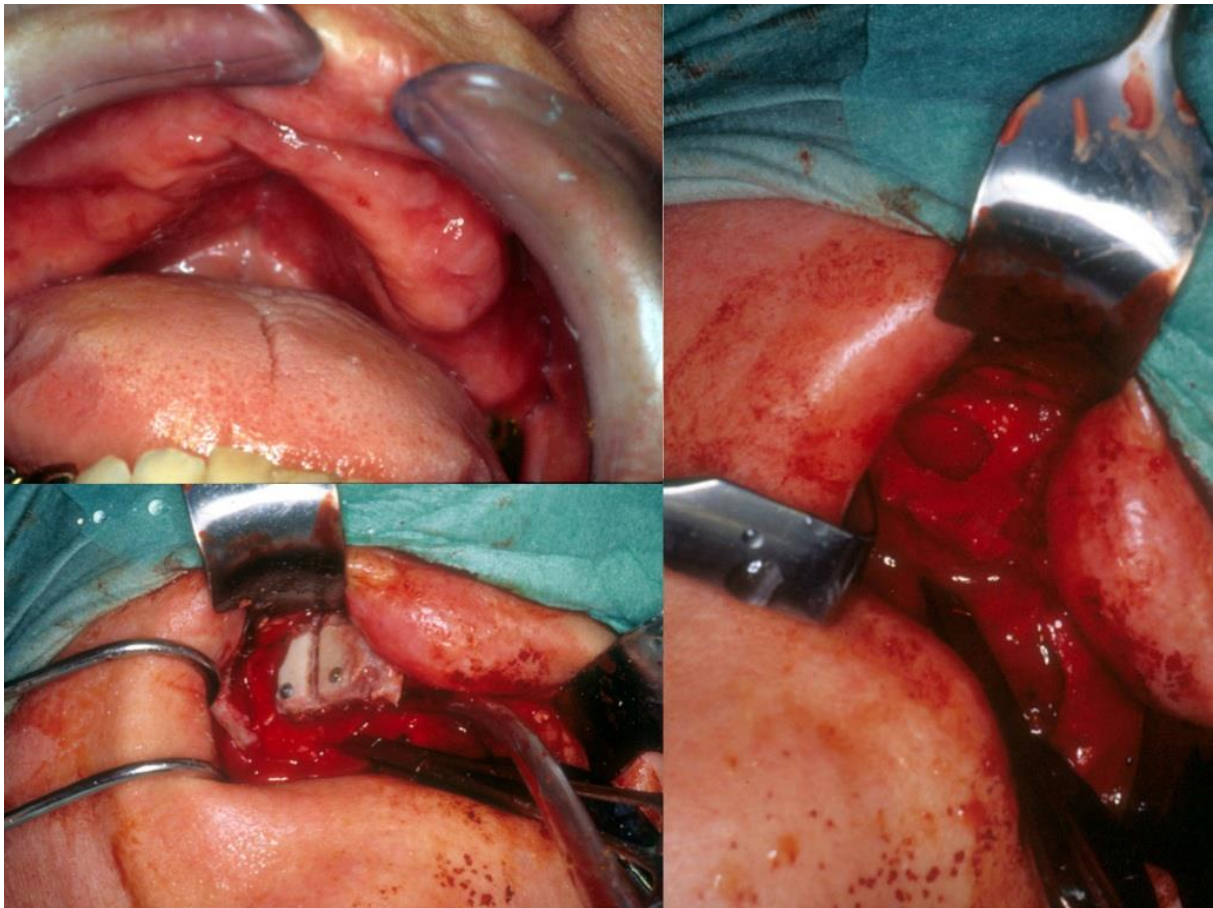
Dadurch steigt die Sauerstoffkonzentration im Blutplasma um 12 % (Hypersaturation, Hyperoxie). Dieser Sauerstoff kann im Gewebe frei diffundieren und, wo nötig, Sauerstoff abgeben, auch in Gewebe mit Gefäßschädigung (Ischämie). Hypersaturation sorgt unter anderem für die Bildung vaskulärer Wachstumsfaktoren, die den Beginn für die Entstehung neuer kapillarer Blutgefäße formen, was auch als Neoangiogenese bezeichnet wird. Die hyperbare Sauerstofftherapie sorgt ebenfalls für die Mobilisierung von Stammzellen, was zusammen mit der Neoangiogenese die Voraussetzungen für eine bessere Wundheilung schafft. Die positive Wirkung von hyperbarem Sauerstoff auf manche Krankheitsbilder wurde hinreichend nachgewiesen^{3,4} und wird von den Krankenkassen vergütet.

Geläufige Therapien

Bekannt sind drei geläufige, auf Sauerstoff gestützte Therapien zur Förderung von Wundheilung: die obenstehend beschriebene hyperbare Sauerstofftherapie (HBO oder HBOT), die lokale Sauerstofftherapie (TOT) und die kontinuierliche Sauerstoffdiffusion (CDO). Die ersten beiden Therapien sind effektive, jedoch umständliche und teure Behandlungsmethoden⁵⁻⁷. Meist werden 20 bis 40 Behandlungen von jeweils 2 Stunden benötigt. Bei der CDO-Therapie wird dem -durch ein Pflaster abgeschlossenes Wundbett- fortwährend und ganz lokal Sauerstoff über eine kleine Schlange zugeführt. Im Mund sind alle drei Methoden schwer einsetzbar. Die neueste Entwicklung im Sauerstoffbereich mit Potenzial für die Zahnmedizin ist die Topical Oral Oxygen Therapy (TOOTH). Diese Therapie ist auch als aktive Sauerstoffbehandlung bekannt und beruht auf einem etwas anderen Wirkungsmechanismus als die drei obenstehend beschriebenen Behandlungsmethoden.

Geschichte

In der Kieferchirurgie gibt es Experimente mit der Topical Oral Oxygen Therapy und zwar hauptsächlich bei den umfassenderen Maxilla-Rekonstruktionen mit Knochen aus der Crista iliaca.



Regelmäßig tritt bei diesen Rekonstruktionen Knochenverlust durch Dehiszenzen und Nekrose des bloßliegenden Knochens auf. Bei Versuchen, diesen Knochenverlust zu vermeiden und angesichts der guten

Resultate der hyperbaren Sauerstofftherapie, wurde aktiver Sauerstoff lokal mittels stabilisiertem, aktives

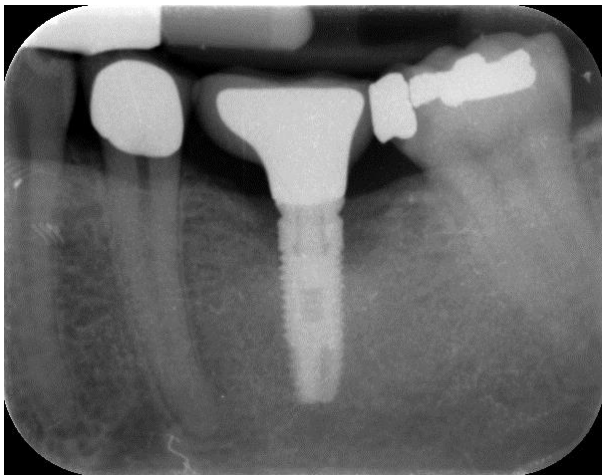


Sauerstoff produzierendem Gel eingesetzt.

Einer auffallenden klinischen Erfahrung zufolge treten weniger Komplikationen auf und verläuft der Heilungsprozess, experimentierenden Kieferchirurgen zufolge, schneller und besser. Dem Autor stellte sich die Frage, ob diese günstigen Erfahrungen auch ähnliche Ergebnisse in der Zahnarztpraxis ergeben könnten. Hier in paar Fallberichte, die sich aus dieser Fragestellung ergeben haben:

Casus 1

Ein 39-jähriger Mann meldete sich 2011 als neuer Patient. Bei intraoraler Untersuchung wurde rundum das Implantat von 36 eine Periimplantitis mit einem zirkulären Knochendefekt und eine Tasche von 9 mm konstatiert. Nach ausführlichen mundhygienischen Instruktionen wurde die Mukosa rundum das Implantat von 36 in einer geschlossenen Situation unter Betäubung kürettiert, um ein frisches Wundbett zu schaffen. Die Implantatoberfläche wurde dabei **nicht** gereinigt. Appliziert wurde direkt danach das auf aktivem Sauerstoff basierende Oralgel (bluem) gemäß der neu entwickelten Empfehlung (TOOTh-Empfehlung), die in diesem Artikel weiter unten beschrieben wird. Nach einem Jahr wurde erneut ein Röntgenfoto erstellt.



Deutlich erkennbar auf diesem Foto ist neues Knochenwachstum rundum das Implantat, sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Richtung. Die Sondierungstiefe der Tasche (Williams) verringerte sich von 9 auf 4 mm. Röte und Schwellung des periimplantären Gewebes scheint verschwunden, die Mukosa liegt wieder eng rundum das Implantat und nach der Sondierung tritt keine Blutung mehr auf. Noch gut 1 Jahr später ist auf Foto 8 erkennbar, dass sich der Knocheneinwuchs durchgesetzt hat. Erkennbar ist sogar eine leichte

Verbesserung und die Taschentiefe hat sich auf 3 mm weiter reduziert.



Zu verdanken ist dieses Resultat wahrscheinlich auch den befolgten Anweisungen gemäß der TOOTH-Empfehlung, an die sich der Patient sehr diszipliniert gehalten hat.

TOOTH-Empfehlung für

Taschenreduktion bei Parodontitis und Periimplantitis mit bluem

1. Ausgangssituation auf einem Röntgenfoto festlegen, auf dem der Knochenverlauf deutlich erkennbar ist; Taschentiefe, Abbau und Blutung messen.
2. Ein akutes Wundbett mittels Kürettage rundum das Implantat und eine Wurzelglättung rundum ein natürliches Element schaffen.
3. Ein bisschen bluem Oralgel in eine Einwegspritze 2,5 ml (Terumo) geben, darauf die schwarze Mini-Kanüle (Ultradent) schrauben. Das Gel in die Tasche rundum das Element spritzen.
4. Dem Patienten Anweisungen erteilen, die in unten stehender Reihenfolge zu befolgen sind:
 - A. 2 x täglich mit bluem Zahnpasta putzen.
 - B. 2 x täglich 1 Minute mit bluem Mundspülungsmittel spülen.
 - C. 2 x täglich mit bluem Oralgel auf einer Interdentalraumbürste bei dem betreffenden Element reinigen oder falls der Patient dazu imstande ist, das Gel mit der Spritze 2,5 ml (Terumo) und schwarzen Mini-Kanüle (Ultradent) abends vor dem Schlafengehen in die Tasche einbringen.
5. Evaluation nach 2 Wochen.
6. Anschließende Kontrollen nach 4 und 8 Wochen. Danach bei einer stabilen und ruhigen Situation alle 4 Monate. Taschentiefe, Abbau und Blutung bei jedem Besuch kontrollieren.
7. Nach 1 Jahr Kontroll-Röntgenbilder. Taschentiefe, Abbau und Blutung kontrollieren.

Casus 2

Bei einem Mann im Alter von 59 Jahren waren parodontale Probleme lokal bei Zahn 36 entstanden. Auf Foto 9



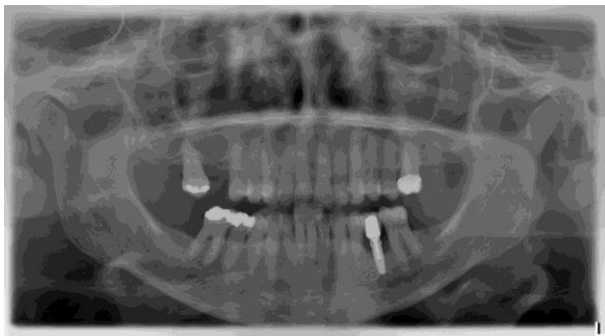
ist distal von 36 ein angulärer Knochendefekt erkennbar mit einer Taschentiefe von 8 mm und einem Haftungsverlust von 9 mm. Bei diesem Patienten wurde die Tasche unter Betäubung erst mittels Ultraschall und anschließend mit einem Handinstrument gereinigt. Im Anschluss daran wurden Instruktionen gemäß der TOOTH-Empfehlung erteilt. Auf dem Röntgenfoto von



beinahe 2 Jahren später ist neuer Knocheneinwuchs im angulären Bereich erkennbar, die Taschentiefe ist auf 4 mm reduziert. Die Knochenebene distal ist wieder auf gleicher Höhe wie die Knochenhöhe mesial. Auch dieses Resultat ist sowohl der kooperativen Haltung des Patienten als auch den genau befolgten Anweisungen gemäß der TOOTH-Empfehlung zu verdanken.

Casus 3

Bei einer Patientin im Alter von 62 Jahren wurde 2011 eine Periimplantitis konstatiert, die sowohl auf dem OPT





als auch auf dem Einzelröntgenbild deutlich erkennbar ist. Die maximale Taschentiefe, die gemessen wurde, betrug 12 mm. Das Implantat wurde mit Hilfe einer Lappenoperation freigelegt, wobei man Zementreste rundum das Implantat antraf. Die Implantatoberfläche wurde anschließend mit Küretten und mit 35 % Phosphorsäure gereinigt. Sowohl auf der Implantatoberfläche als auch auf dem genährten Bereich wurde anschließend blauem Oralgel appliziert. Die Patientin erhielt die Anweisungen, dreimal täglich das Sauerstoffgel rundum das Implantat aufzutragen und dreimal täglich mit dem blauem Mundspülmittel zu spülen. Auf



dem Kontrollfoto ist das Resultat nach gut 2 Jahren zu sehen. Die Taschentiefe hat sich hier auf 4 mm reduziert.

Hilfsmittel

Häufig werden Mittel wie Chlorhexidin-Digluconat, Wasserstoffperoxid, Triclosan und andere lokale oder systemische antimikrobielle Mittel eingesetzt, um die Parodontalbehandlungen (einschließlich der Behandlung von Periimplantitis) zu unterstützen⁹. Diese Mittel sind für ihre günstige Wirkung bekannt, sie haben aber auch ihre Einschränkungen, Nachteile und Nebenwirkungen¹⁰⁻¹². Von Chlorhexidin ist beispielsweise bekannt, dass es Verfärbungen und Geschmacksverlust verursacht und zudem nützliche Bakterien tötet. Darüber hinaus verstört Chlorhexidin die mitochondriale Funktion in Zellen, was durch eine Zunahme von intrazellulärem Ca^{2+} und oxidativem Stress verursacht wird und eine Apoptose auslösen kann. Insbesondere Osteoblasten reagieren empfindlich auf die zytotoxische Wirkung von Chlorhexidin. Deshalb ist Vorsicht geboten, dies als Antiseptikum in der Zahnmedizin einzusetzen¹¹. Die lokale Anwendung von Sauerstoff als Hilfsmittel für Wundheilung und Geweberegeneration ist eine sichere Alternative.

Schlüsselrolle

Sauerstoff spielt beim Wundheilungsprozess eine Schlüsselrolle. An beinahe allen Schritten des Heilungsprozesses ist es beteiligt¹³⁻¹⁶. Während der Wundheilung ist biochemische Energiezuführung ein Grundbedürfnis. Diese Energie ist u.a. notwendig für Zellproliferation, Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße), Bakterienabwehr und Kollagensynthese. Sauerstoff ist essenziell für die Energiegewinnung (ATP) im Zitronensäurezyklus und ein wesentlicher Stimulator für die Angiogenese^{6,13,16-21}.

Hypoxie

Ein lokaler Mangel an Sauerstoff im Gewebe (Hypoxie) verzögert die Wundheilung erheblich und hat eine

chronische Wundpathogenese zur Folge^{22,23}. In chronischen Wunden wird ein pO₂-Wert von 5-20 mmHg gemessen, im Vergleich zu 35 bis 50 mmHg in gesundem Gewebe^{21,23}. Bei einer pO₂-Wertminderung von 40-45 mmHg auf 28-30 mmHg wurde eine Senkung von 80 % in der Wundheilung nachgewiesen²⁴. In-vitro-Studien belegen, dass neutrophile Granulozyten ihre bakterientötende Wirkung bei einem pO₂-Wert von weniger als 40 mmHg verlieren^{25,26}. In einer Vielzahl von Studien wurde nachgewiesen, dass ein direkter Zusammenhang zwischen bakterieller Kolonisation und dem Ausmaß der Hypoxie in der Wunde besteht^{27,28}. Fibroblasten benötigen einen pO₂-Wert zwischen 30 und 40 mmHg für Kollagensynthese²⁹.

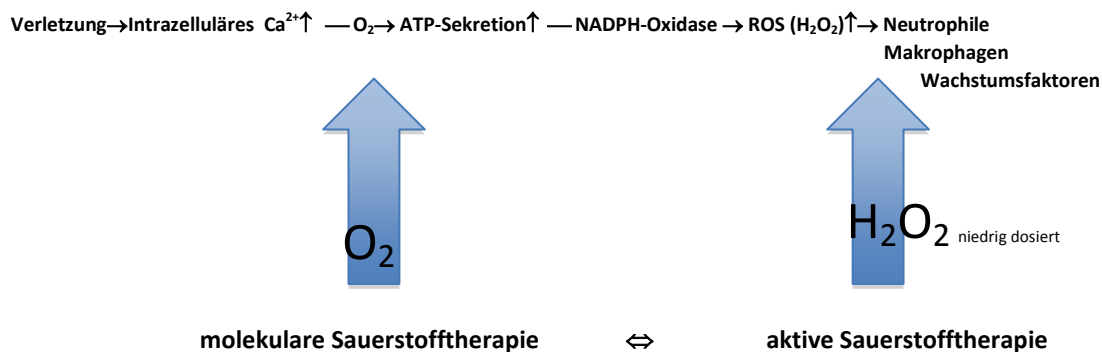
Chronische Wunden

Periimplantitis und Parodontitis sind bakterielle Infektionen mit chronischen Entzündungsmerkmalen. Es ist nachgewiesen, dass der pO₂-Wert bei Periimplantitis erheblich niedriger ist als bei gesundem Gewebe. <GRAFIK 1> Darüber hinaus steht der pO₂-Wert in Korrelation mit der Taschentiefe; je tiefer die Tasche desto niedriger der pO₂-Wert³⁰. Daher ist die für die Genesung erforderliche Sauerstoffversorgung nicht optimal verfügbar, was eine schwächere Heilungstendenz und Abwehr gegen Bakterien zur Folge hat³¹. Die Umformung einer chronischen Wunde in eine akute Wunde, beispielsweise durch Kürettage zusammen mit der lokalen Applikation von aktivem Sauerstoffgel auf das Wundbett, könnte die Wundgenesung in eine neue Phase bringen, die Heilung beschleunigen und Regeneration fördern⁹².

Aktiver Sauerstoff versus normaler molekularer Sauerstoff

Die aktive Sauerstoffbehandlung, die in diesem Artikel beschrieben wird, hat eine andere chemische und biochemische Wirkung als der gewöhnliche molekulare Sauerstoff. Um den Wirkungsmechanismus des aktiven Sauerstoffs vollständig begreifen zu können, wird auch die Wirkung von molekularem Sauerstoff auf Geweberegeneration beschrieben. Hier geht es also um 2 verschiedene Therapieformen, beide zwar ausgehend von - verschiedenen Formen von - Sauerstoff, die zu verschiedenen Momenten in den Wundheilungsprozess eingreifen, aber eine vergleichbare Wirkung haben (siehe unten stehendes Schema). Gewöhnlicher molekularer Sauerstoff trägt nur zum Zellstoffwechsel bei, funktioniert aber nicht als Biosignal für das Wachstum von Zellen. Aktiver Sauerstoff, abgeleitet von Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS - reactive oxygen species), u.a. H₂O₂, trägt hingegen nicht zum Zellstoffwechsel bei, funktioniert aber wohl als Biosignal für das Wachstum von Zellen. Bei normaler Wundheilung erfolgt die Geweberekonstruktion anhand folgender Schritte:

Bei einer akuten Verletzung steigt 1. die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration, nimmt 2. die ATP-Sekretion zu und wird über das NADPH-Oxidase-System 3. die frühe Produktion von ROS mit u.a. H₂O₂ gebildet⁹¹. Durch die chemotaktische Wirkung von H₂O₂ werden 4. erst neutrophile Granulozyten und anschließend Makrophagen zum Wundgebiet rekrutiert und stellen noch mehr aktiven Sauerstoff (ROS), Wachstumsfaktoren und Enzyme zur Verfügung. 5. Der aktive Sauerstoff fungiert daraufhin als Biosignal für die Aktivierung von Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF) und Enzymen. 6. Die aktivierten Wachstumsfaktoren und Enzyme stimulieren Zunahme und Migration von Fibroblasten und 7. das Gewebe wird durch den Wachstum neuer Zellen rekonstruiert.



Niedrig dosiertes H₂O₂ (max. 0,15 %) hat in diesem Wundheilungsprozess also drei wichtige Funktionen⁹¹:

- Es wird allgemein akzeptiert, dass es in der antimikrobiellen Verteidigung des Wirts eine essenzielle Rolle spielt.
- Es spielt eine wesentliche Rolle in der Redox-Signalisierung und als Genregulator (z. B. VEGF und IL-8).
- Es hat als erste Reaktion auf die Verletzung eine chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten.

Wird aktiver Sauerstoff lokal auf das Wundbett appliziert, so werden die Wachstumsfaktoren und Enzyme

gemeinsam mit dem spontan aus den Makrophagen freigesetzten, aktiven Sauerstoff aktiviert und dies stimuliert das Wachstum von Zellen auf die gleiche, jedoch intensivere Weise, als es bei der normalen Wundheilung geschieht. Dies hat eine schnellere Geweberegeneration zur Folge⁹². Sowohl der gewöhnliche molekulare Sauerstoff als auch der aktive Sauerstoff sind für die Angiogenese von Bedeutung⁸⁴.

Wirkung der aktiven Sauerstoffprodukte

Um aktiven Sauerstoff lokal im Wundgebiet anzuheben, können bei einem Applikationsmittel sowohl niedrige Konzentrationen von Natriumperborat als auch von dem Enzym Glucose-Oxidase (GOD) eingesetzt werden. Natriumperborat wird bei Kontakt mit Wasser in Natriumborat und H_2O_2 umgesetzt. GOD sorgt für eine allmähliche Umsetzung von Glucose zu Gluconsäure und H_2O_2 . GOD, das normalerweise ruhig gestellt ist, wird unter Einfluss von Feuchtigkeit aus beispielsweise einer Wunde wieder aktiv. Ganz allmählich werden sehr kleine Mengen Gluconsäure und Wasserstoffperoxid freigesetzt. Wasserstoffperoxid wirkt in niedrigen Konzentrationen von 0,003 % – 0,015 % desinfizierend⁹² und kommt zusammen mit den antibakteriellen ROS (Reaktiven Sauerstoffspezies) während dem sogenannten „respiratorischen Burst“ der Neutrophilen in normaler Wundfeuchtigkeit vor^{32,84} und hat eine chemotaktische Wirkung auf Leukozyten¹⁹. Die Wasserstoffperoxid-Konzentrationen in den angewandten Produkten sind nicht mit den hohen Wasserstoffperoxid-Konzentrationen (1,5-3%) vergleichbar, die in der Medizin durchaus als Desinfiziens eingesetzt werden. Es ist bekannt, dass die Produktion von freien Radikalen sich dann schädigend auf die Wunde auswirkt^{33,92}. Einer Studie zufolge tötet eine kontinuierlich vorliegende niedrige Wasserstoffperoxid-Konzentration pathogene Bakterien wesentlich effektiver als eine einmalige hohe Konzentration³⁴ und Fibroblasten werden dabei nicht beschädigt³⁵.

Vertiefungspassage: Die Wirkung von Sauerstoff auf Wundheilung

Sauerstoff beeinflusst Wundheilung auf sechs verschiedene Weisen:

1. Sauerstoff verbessert den Zellstoffwechsel und erhöht die Energiegewinnung.

Sauerstoff wird für viele enzymgesteuerte intrazelluläre Prozesse benötigt. Sauerstoffabhängige Enzyme sind beispielsweise Adenosintriphosphat (ATP) und NADPH-Oxygenase. ATP sorgt für Energiezufuhr bei aktiven zellulären Prozessen während der Wundheilung⁴⁵. Der erhöhte Bedarf an Energie während der Wundheilung wird also durch molekularen Sauerstoff via ATP angeliefert⁴⁶⁻⁴⁹. NADPH-Oxygenase wird für die Freisetzung von ROS (Reaktiven Sauerstoffspezies mit u.a. H_2O_2 = aktiver Sauerstoff) benötigt, die für die Wundheilung notwendige Redox-Signale produzieren^{7,50,51}. H_2O_2 wird in der Wundheilung sogar eine Schlüsselrolle zugewiesen⁹².

Die aerobe Glykolyse, die Oxidation von Fettsäuren und der Zitronensäurezyklus sind stark mit der Energiezuführung durch oxidative Phosphorylierung verbunden und daher sauerstoffabhängig¹⁶. Bei einer zu niedrigen Sauerstoffspannung (< 20 mmHg) verändert sich der Zellstoffwechsel in einen anaeroben Überlebensmodus, wodurch Wundheilung durch verminderte Zellteilung und Kollagenproduktion verlangsamt wird⁵²⁻⁵⁴. Eine nachhaltig niedrige Sauerstoffspannung führt zu Zelltod und Gewebnekrose, weil Zellen nicht länger imstande sind, sich zu reparieren^{55,56}.

2. Sauerstoff erhöht die Zellproliferation und Reepithelisierung.

Epithelzellen wandern von den Wundrändern her zum Wundbett, um es zu schließen und errichten damit eine Barriere gegen die Umgebung. Die Zugabe von reinem Sauerstoff zu einer diabetischen Wunde hat in einer Studie bei Mäusen eine um 69 % schnellere Reepithelisierung nachgewiesen⁵⁷.

Auch die Fibroblastproliferation und die Proteinproduktion wird bei höheren pO_2 -Werten erhöht⁵⁸. Endotheliale Vorläuferzellen (EPC) sind im Wundheilungsprozess essenziell und bei Diabetes deutlich niedriger, sowohl zirkulierend als auch auf Wundniveau. Anstieg der Sauerstoffspannung triggert die EPC-Mobilisierung und verbessert die Wundheilung⁵⁹⁻⁶².

3. Sauerstoff erhöht die Kollagensynthese und Gewebespannkraft

Sauerstoff ist notwendig für die Bildung von Kollagen, der wichtigsten Komponente von Haut und Schleimhäuten. Kollagen besteht aus Fibrillenbündeln und ist zu einem flexiblen Netzwerk verflochten, das in alle Richtungen gefaltet werden kann. Für die Bildung von Prokollagen über die Hydroxylierung von Lysin und Prolin ist Sauerstoff notwendig. Mühsam vollziehen sich zudem verschiedene Schritte in der Kollagensynthese ohne Sauerstoff, aufgrund der sauerstoffabhängigen Enzyme Prolin-Hydroxylase, Lysyl-Hydroxylase und Lysyloxidase^{13,63-65}. Prolinhydroxylierung scheint darin eine Schlüsselposition einzunehmen^{29,64,65,70}. Bei dem Anstieg der Sauerstoffspannung über die normalen physiologischen Werte hinaus scheint die Kollagensynthese und die Spannkraft des Gewebes in Studien sowohl bei Tieren als auch bei Menschen zuzunehmen. Das Aufheben der Vasokonstriktion und Hypoxie kann eine 10-fache Zunahme von Kollagenablagerung in Wunden ergeben^{66,68,71,72}.

4. Sauerstoff verbessert antibakterielle Aktivitäten

Notwendig ist Sauerstoff ebenfalls für den sogenannten respiratorischen Burst bzw. den oxidativen Burst, eine wesentliche Komponente des Immunsystems. Wenn neutrophile Granulozyten und Makrophagen beispielsweise mit Bakterien und Schimmeln in Kontakt kommen, werden sie zur Produktion von ROS, wie die Superoxide O_2^- und H_2O_2 (oxidative Killer), angesetzt. Für diese Produktion scheint die NADPH-Oxidase (auch als Leukozyten-Oxidase bezeichnet) in den Phagozyten verantwortlich zu sein, wobei 98 % des vorliegenden Sauerstoffs durch diesen Prozess genutzt werden⁷³⁻³⁶. Die Freisetzung von ROS, die im Wundgebiet selbst von nahezu allen Zellen produziert werden, hängt linear von der lokalen Sauerstoffspannung ab^{13,76}, wobei eine optimale Sauerstoffspannung nur mit Zusatz von extra molekularem Sauerstoff^{36,77}, zum Beispiel mit hyperbarem Sauerstoff, erreicht werden kann. Die Effektivität von Sauerstoffzusatz scheint ebenso eine Wirkung zu haben wie Antibiotika und bei gemeinsamer Anwendung ergibt dies eine additive Wirkung^{27,28}. Nicht nur der Anstieg der Sauerstoffspannung scheint sich positiv auf Wundheilung auszuwirken, sondern auch die lokale Applikation von zusätzlichen ROS in Form von physiologischen H_2O_2 -Konzentrationen haben einen positiven Effekt⁹². Dies ist der Wirkungsmechanismus der aktiven Sauerstofftherapie.

5. Molekularer Sauerstoff und niedrig dosierter aktiver Sauerstoff (H_2O_2) verbessern die Angiogenese und Revaskularisation. Essenziell ist die Bildung neuer Blutgefäße für die Geweberegeneration, wobei die Sauerstoffkonzentration die Geschwindigkeit, Qualität und Quantität der Angiogenese direkt beeinflusst^{3,78-82,92}.

6. Aktiver Sauerstoff fördert die Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren.

ROS sind für die Signalprozesse der Wachstumsfaktoren⁸³ und Prozesse wie das Rekrutieren von Leukozyten, die Zellmotilität, die Angiogenese und die extrazelluläre Matrixbildung verantwortlich. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der in Makrophagen und Keratinozyten produziert wird, wird von ROS, in diesem Fall H_2O_2 ^{15,84} stimuliert. VEGF ist der wichtigste Stimulator für Angiogenese im Wundbett und dieser Wachstumsfaktor nimmt bei einer Behandlung mit Sauerstoff zu^{4,85-88}. Auch der Platelet-derived growth factor (PDGF) ist ROS-abhängig und spielt sowohl in Zellteilung als auch in Angiogenese eine wichtige Rolle^{13,37}.

Umgekehrt sorgt Hypoxie für Limitierung der Redox-Signalisierung und macht die Funktion von verschiedenen Wachstumsfaktoren (z. B. PDGF, VEGF, Keratinozyten-Wachstumsfaktor, insulinähnlicher Wachstumsfaktor, Transforming growth factor- α) sowie zahlreichen molekularen Mechanismen (z. B. Rekrutierung von Leukozyten, Zellmotilität, Integrinfunktion), die auf Redox-Signalisierung angewiesen sind, unmöglich^{51,89,90}.

Anwendung in der Praxis

Das Sauerstoffgel lässt sich gut in der Tasche anbringen: interradikulär oder in die Alveole mit einer Spritze, die mit einer gekrümmten Plastik-Kanüle versehen ist. Der Nachteil von Sauerstoffgel besteht jedoch darin, dass es auf einer glatten Oberfläche im Mund nicht langfristig anwesend bleibt. Um die Wirkung von aktivem Sauerstoff an diesen Stellen zu optimieren, lassen sich zum Beispiel Tiefziehschienen einsetzen, in denen an Stellen des Wundbetts Sauerstoffgel aufgetragen wird. So lässt sich der aktive Sauerstoff langfristig an der richtigen Stelle einpacken und kann in das Wundbett dort maximal einwirken. Auch unter Teil- oder

Vollprothesen ist die Anwendung empfehlenswert, beispielsweise bei unmittelbarem Ersatz von Elementen, bei Druckstellen oder bei Augmentationsverfahren. Bei implantatgetragenen Prothesen ist die Applikation von Sauerstoffgel in der Prothese im Falle von Periimplantitis ratsam oder man kann dem Patienten empfehlen, es präventiv in der Prothese bei den Implantaten aufzutragen. Weitere Studien sind erforderlich, um zu beurteilen, ob diese Behandlungsmethode auch bei der Behandlung von nekrotischen Wunden im Mund durch den Einsatz von Bisphosphonaten effektiv ist.

Produkte

Auf dem Markt gibt es eine Anzahl von Herstellern, die den Einsatz von aktivem Sauerstoff in Mundversorgungsprodukten handhaben. In unserer Praxis haben wir jetzt seit gut 3 Jahren Erfahrung mit den aktiven Sauerstoffprodukten. Die unterstellte Wirksamkeit von bluem ergibt sich aus der Wechselwirkung verschiedener Bestandteile, wovon das Enzym Glucose-Oxidase (GOD) sowie niedrige Natriumperborat-Konzentrationen die wichtigsten sind. Als weitere aktive Bestandteile enthält es zudem Xylitol sowie Lactoferrin. Xylitol hat eine antibakterielle Wirkung und Lactoferrin wird mit der Zerstörung des Biofilms assoziiert. Die Behandlung der komplementären Wirkung dieser Bestandteile gehört nicht in den Rahmen dieses Artikels, in der erwarteten regenerierenden Wirkung dieser aktiven Sauerstoffprodukte spielen sie aber möglicherweise eine Rolle.

Diskussion

Wundheilung ist ein sehr komplexer Prozess. Obwohl sich die lokale Anwendung von niedrig dosiertem H_2O_2 (0,15 %) nachweislich günstig auf Wundheilung ausgeübt hat⁹², ist der exakte Wirkungsmechanismus von stabilisierten Sauerstoffpräparaten auf Wundheilung im Allgemeinen und auf zahnärztliche Geweberegeneration im Besonderen noch nicht voll nachvollziehbar und muss noch genauer untersucht werden. Möglicherweise gibt es andere - bisher noch unbekannt oder nicht verstandene - Faktoren oder aber eine Kombination von Faktoren, die Geweberegeneration fördern. Soweit dem Autor bekannt ist, sind die regenerativen Resultate der beschriebenen klinischen Fälle ohne chirurgischen Eingriff beispiellos. Obwohl die vorgelegten Fälle vielversprechend sind und ihre Bedeutung für die Wundheilung in Medizin und Zahnmedizin weitgreifend sein kann, ist hier aufgrund der begrenzten Anzahl und dem mangelnden Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine Relativierung geboten. Der vorliegende Artikel beabsichtigt daher auch keineswegs, Beweise vorzulegen, sondern möchte auf eine potenziell interessante Tendenz im Bereich der aktiven Sauerstofftherapie in der Zahnmedizin aufmerksam machen. Darüber hinaus gilt die beschriebene Empfehlung von aktivem Sauerstoffgel nur als Vorschlag für eine standardisierte Behandlung, die in Zukunft noch Änderungen unterliegen kann. Aus diesem Grund weicht auch die fortgesetzte Behandlung von Casus 3 etwas von der später entwickelten Empfehlung ab. Mit Nachdruck wird auf die Tatsache hingewiesen, dass sich die aktive Sauerstofftherapie auf den Einsatz von physiologischem, niedrig dosiertem Wasserstoffperoxid stützt und nicht zu vergleichen ist mit der Konzentration von 1,5 - 3 %, die als Desinfiziens in der Zahnmedizin üblich ist und gerade Gewebeschaden verursachen kann.

Momentan liegt der Angriffspunkt der aktiven Sauerstoffbehandlung bei der Umstellung einer chronischen Situation (Parodontitis, Periimplantitis) auf eine akute Wunde. Indem man den Wundheilungsprozess danach stimuliert, wird die vorausgesetzte Regeneration erzielt. Es liegen jedoch Hinweise vor, denen zufolge sich die Mundgesundheit (Plaque-, Blutungs-Index) auch verbessert, ohne erst zu einem akuten Stadium zurückzukehren. Laufende Studien werden dies möglicherweise weiter verdeutlichen.