

DAS PULPABIOM: KONZEPT EINES MIKROBIELLEN EXPOBIOMS DER DENTALEN PULPA

TILMAN FRITSCH, STAVROS AVGERINOS, URSULA JACOB, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025nam0014



Tilman Fritsch^{1,2,3,4}, Stavros Avgerinos^{2,3}, Ursula Jacob^{1,2,5}, Claus Muss^{1,2,4,5,6}

¹ NAM-Institut Salzburg (Österreich)

² SBMC-Academy Teufen (Schweiz)

³ Österreichische Gesellschaft für SportZahnmedizin und -Medizin (ÖGSZM)

⁴ Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP Wien (A)

⁵ Institut für biomedizinische Forschung und Entwicklung, Petre Andrei-Universität Iași (Ro)

⁶ Triagon Academy Malta (Mt)



ABSTRACT

Die Frage nach der mikrobiellen Besiedlung der gesunden dentalen Pulpa wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Scheinbar widersprüchliche Befunde - von vollständiger Sterilität bis zu hunderten nachweisbarer Taxa - resultieren primär aus methodischen Unterschieden und fundamentalen Verwechslungen unterschiedlicher Studienpopulationen: dem Vergleich von "Äpfeln mit Birnen". Impaktierte Zähne ohne orale Exposition sind physiologisch steril, während eruptierte Zähne über die Lebenszeit bakterielle DNA akkumulieren. Wir schlagen das Konzept des "Pulpabioms" vor als Expobiom - die kumulative Signatur mikrobieller Exposition ohne notwendige Viabilität der Organismen. Dieses Konzept integriert die Progression von primärer Sterilität über expositionsbedingte DNA-Akkumulation bis zur manifesten Infektion. Besondere Bedeutung kommt dem Oraliom zu - definiert als die dynamische Kommunikation zwischen oralem Mikrobiom, Wirt und anthropogenen dentalen Artefakten - welches als zusätzlicher, siebter Infektionsweg die Vulnerabilität der Pulpa durch Toxifikation, Silent Inflammation und Fehlfunktion erhöht.

Schlagworte: Pulpabiom, Expobiom, Oraliom, NAM-Zahnheilkunde, Regenerative Endodontie, Mikrobielle DNA-Akkumulation, Dentale Pulpa, Anachoresis, Silent Inflammation, Neural Crest Stammzellen, Anthropogene dentale Artefakte



1. EINLEITUNG

Die mikrobielle Besiedlung der dentalen Pulpa war lange Zeit ein zentrales Paradigma der Endodontologie. Die klassische Lehrmeinung postulierte, dass die gesunde Pulpa ein steriles Gewebe darstellt und jede mikrobielle Präsenz zwangsläufig pathologisch ist (1). Diese Annahme basierte primär auf kulturbasierten Methoden, die in gesunden Pulpen keine bakterielle Kolonisation nachweisen konnten (2).

Die Entwicklung kultivierungsunabhängiger molekularbiologischer Methoden, insbesondere der 16S rRNA-Sequenzierung, hat diese Sichtweise herausgefordert. Verschiedene Arbeitsgruppen berichten über den Nachweis bakterieller DNA in klinisch gesunden Pulpen, wobei die Prävalenzraten zwischen 10% und 100% variieren (3-5). Diese Diskrepanz wirft grundlegende Fragen auf: Existiert ein physiologisches endodontisches Mikrobiom? Handelt es sich um methodische Artefakte? Oder liegt eine fundamentale Fehlinterpretation molekularer Befunde vor?

Die vorliegende Arbeit analysiert systematisch die verfügbare Literatur und zeigt, dass die scheinbaren Widersprüche primär auf dem Vergleich unterschiedlicher Populationen beruhen – einem klassischen "Äpfel mit Birnen"-Problem. Wir entwickeln ein integratives Konzept des Pulpabioms als mikrobielles Exobiom und etablieren eine systematische Klassifikation pulpaler mikrobieller Zustände unter besonderer Berücksichtigung des Oralioms nach Fritsch et al. (6) als kritischem Modulationsfaktor der pulpalen Vulnerabilität.



2. MATERIAL UND METHODEN

Eine systematische Literaturrecherche wurde in PubMed, Web of Science und Google Scholar durchgeführt. Die Suchbegriffe umfassten "healthy pulp microbiome", "dental pulp bacteria",

"endodontic microbiota", "pulp contamination", "anachoresis", "irreversible pulpitis", "routes of pulp infection" und "dental materials microbiome". Eingeschlossen wurden Studien, die molekularbiologische oder kulturbasierte Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen in Pulpen verwendeten. Besonderes Augenmerk lag auf Studiendesign, Kontaminationskontrolle, Patientencharakteristika, zahnspezifischen Faktoren (insbesondere Eruptionsstatus) und Infektionswegen unter Berücksichtigung anthropogener dentaler Artefakte.

3. ERGEBNISSE

3.1 Der "Äpfel mit Birnen"-Vergleich: Fundamentale Populationsunterschiede

Eine kritische Analyse der Studienpopulationen offenbart, dass die scheinbar widersprüchlichen Befunde primär auf dem Vergleich fundamental unterschiedlicher Zahnpopulationen beruhen. Die Studie von Bérard et al. (2025) untersuchte Pulpagewebe von 17 klinisch gesunden impaktierten Weisheitszähnen mittels metataxonomischer Analyse (5). Diese Zähne waren niemals der Mundhöhle exponiert, hatten keinen Kontakt zum oralen Mikrobiom und keine Möglichkeit mikrobieller Translokation über orale Wege. Obwohl bakterielle DNA in allen Proben nachweisbar war, dominierte Kontaminanten-DNA aus Reagenzien. Jede Probe wurde mit einem bakteriellen Standard versetzt. Die Sequenzierung zeigte, dass die überwiegende Mehrheit der detektierten DNA menschlichen Ursprungs war. Die Autoren stellten das Konzept eines Core-Mikrobioms in gesunder Pulpa in Frage und betonten, dass ohne rigorose Spike-in-Kontrollen keine Aussage über echte bakterielle Präsenz möglich ist.

Im Kontrast dazu analysierten Widmer et al. (2018) eruptierte Prämolaren von 10 gesunden Patienten, die zur kieferorthopädischen Behandlung extrahiert wurden (4). Diese Zähne waren der Mundhöhle für Jahre

exponiert. Die Autoren fanden bakterielle DNA in 100% der Pulpen mit durchschnittlich 343 operationellen taxonomischen Einheiten pro Probe (Bereich 191-479). Die dominanten Genera waren *Ralstonia*, *Acinetobacter* und *Staphylococcus*, die 43-78% der Gesamtgemeinschaft ausmachten

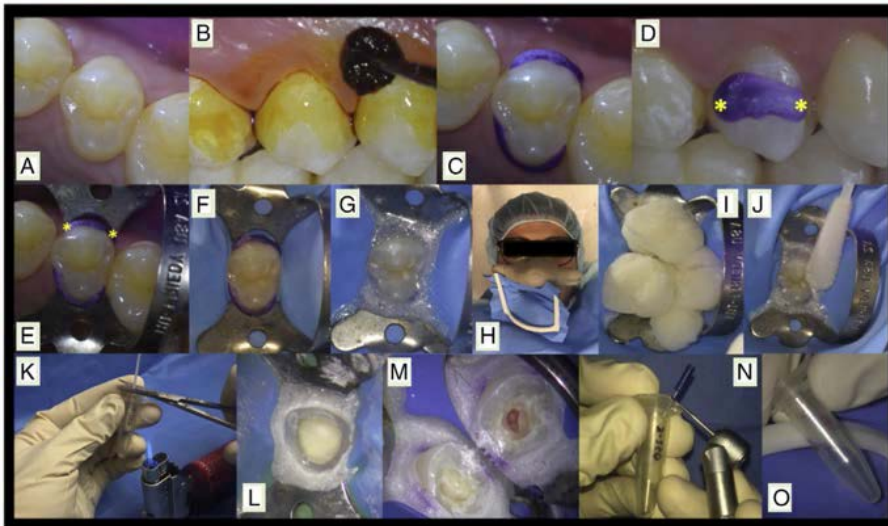


Abbildung 1 aus Widmer et al. 2018

Tran-Hung et al. (2007) etablierten ein rigoroses Dekontaminationsprotokoll und untersuchten 144 extrahierte Zähne von 86 gesunden Probanden (3). In dieser gemischten Population mit unterschiedlichen Eruptionszeiten und oraler Exposition fanden sich bakterielle 16S rDNA in nur 14 Zähnen (9,7%) von 12 Individuen (14%). Die identifizierten Spezies umfassten *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus oralis* und andere. Der fundamentale Unterschied liegt nicht in der Methodik, sondern in der Exposition: Impaktierte Zähne bleiben steril, eruptierte Zähne akkumulieren bakterielle Signaturen proportional zur Expositionszeit und -intensität.



Studie	Population	Bakterielle DNA	Interpretation
Bérard et al. (2025)	17 impaktierte Weisheitszäh- ne Niemals oral exponiert	DNA nachweisbar Überwiegend Kontaminanten-DNA	Physiologisch steril
Widmer et al. (2018)	10 eruptierte Prämolaren Jahre oral exponiert	100% positiv (10/10) Ø 343 OTUs (191-479)	Akkumuliertes Expobiom
Tran-Hung et al. (2007)	144 extrahierte Zähne Ge- mischte Population	9,7% positiv (14/144) Rigoroses Dekontaminationsprotokoll	Intermediär

Tabelle 1: Vergleich der StudienpopulationenDer "Äpfel mit Birnen"-Vergleich: Unterschiede in den untersuchten Zahnpopula-
tionen

3.2 Das Oraliom nach Fritsch: Konzeptuelle Grundlagen

Das Oraliom wurde von Fritsch et al. (2025) definiert als die dynamische, multidimensionale Kommuni-
kation zwischen drei Hauptkomponenten: dem oralen Mikrobiom (die Gesamtheit aller Mikroorganismen
der Mundhöhle mit über 700 bakteriellen Spezies sowie Viren, Pilzen und Archaea), dem Wirt (das orale
und systemische Immunsystem, Speichel, Schleimhäute, dentale Strukturen) und anthropogenen dentalen
Artefakten (Füllungsmaterialien, Kronen, Brücken, Implantate, kieferorthopädische Apparaturen, endodon-
tische Materialien) (6).

Das Oraliom ist nicht identisch mit dem oralen Mikrobiom, sondern beschreibt das Interaktionsnetzwerk
zwischen diesen drei Komponenten. Anthropogene dentale Artefakte induzieren per se eine Tendenz zur
mikrobiellen Dysbiose durch Biofilm-Retentionsflächen (rauhe Oberflächen, Übergänge, Spalten), Material-
toxizität (Freisetzung von Monomeren, Metallionen, Korrosionsprodukten), Immunmodulation (chronische
low-grade Inflammation durch Fremdmaterialien) und ökologische Nischenbildung (anaerobe Mikrohabi-
tate an Restaurationsrändern). Das gesunde orale Mikrobiom ohne anthropogene Artefakte kann jedoch
ebenfalls zu Dysbiose tendieren, wenn Gingivitis oder Parodontitis auftreten. Das Oraliom integriert somit
materiogene und biologische Dysbiose-Treiber.



3.3 Infektionswege der Pulpa: Die sieben Routen

Narayanan und Vaishnavi (2010) systematisierten sechs Hauptwege der Pulpainfektion (7). Wir erweitern diese um einen siebten Weg – das Oraliom – als integratives Konzept. Der erste und häufigste Weg erfolgt über Dentintubuli, wobei kariöse Läsionen bakterielle Penetration ermöglichen. Bei intakter Pulpa verhindert der outward flow der Dentinflüssigkeit mit einem Druck von 15-30 mmHg bakterielle Invasion (8). Bei Entzündung oder Trauma kollabiert dieser Schutzmechanismus. Der zweite Weg involviert freiliegende Dentintubuli, bei denen zervikale Abrasion, Erosion oder Attrition Dentintubuli direkt zur Mundhöhle exponiert. Ohne Zementbedeckung erfolgt direkte Exposition zum oralen Mikrobiom.

Laterale und akzessorische Kanäle bilden den dritten Infektionsweg. Diese Kanäle verbinden Pulpa und Parodont, sind jedoch bei intaktem Parodont durch Zement verschlossen (9). Bei parodontaler Destruktion und Zementablation erfolgt direkte Kommunikation zwischen Sulkus oder Tasche und Pulpa. Der vierte Weg verläuft über das apikale Foramen, wo bei fortgeschrittener apikaler Parodontitis Bakterien retrograd eindringen. Dies ist der Hauptweg bei primär parodontalen Läsionen mit sekundärer endodontischer Beteiligung.

Anachoresis als hämatogener Weg stellt den fünften Infektionsweg dar. Transiente Bakteriämien können zur Ansiedlung in vorgeschädigter oder entzündeter Pulpa führen (10). Narayanan und Vaishnavi betonen, dass die traumatisierte oder entzündete Pulpa signifikant vulnerabler für hämatogene Bakterienansiedlung ist als die gesunde Pulpa (7). Die Vulnerabilität wird durch drei Faktoren bestimmt, die den drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde entsprechen (11). Die Toxifikation durch Fluoride (aus systematischer Applikation oder Dentalmaterialien), Monomere aus Kunststoffen (HEMA, TEGDMA, Bis-GMA) und Primern sowie Metallionen (Quecksilber, Nickel, Chrom-Kobalt-Legierungen) und deren Korrosionsprodukte schädigt Odontoblasten, reduziert die Immunabwehr und erhöht die vaskuläre Permeabilität (12,13). Die Silent Inflammation manifestiert sich in chronischer Gingivitis und Parodontitis, die systemische low-grade Inflammation mit erhöhten Zytokinspiegeln (IL-1 β , IL-6, TNF- α) induzieren. Diese systemische Inflammation prädisponiert die Pulpa zur Vulnerabilität gegenüber hämatogener Bakterienansiedlung (14). Die Fehlfunktion durch okklusales Trauma

(Pressen, Knirschen, Fehlkontakte) oder funktionales Trauma (kieferorthopädische Kräfte, Luxationen) in-



duziert Mikrofrakturen, Gefäßrupturen und sterile Inflammation, die die Barrierefunktion kompromittieren (15).

Weg	Route	Mechanismus & klinische Relevanz
1	Dentintubuli	Häufigster Weg. Kariöse Läsionen ermöglichen bakterielle Penetration. Outward flow (15-30 mmHg) schützt intakte Pulpa.
2	Freiliegende Dentintubuli	Zervikale Abrasion, Erosion, Attrition. Direkte Exposition ohne Zementbedeckung.
3	Laterale & akzessorische Kanäle	60% aller Zähne betroffen (De Deus 1975). Furkationsbereich besonders vulnerabel.
4	Parodontale Taschen	Tiefe Taschen ($\geq 6\text{mm}$) ermöglichen mikrobielle Translokation via Apex oder laterale Kanäle.
5	Anachoresis (hämatogen)	Bakterienansiedlung in traumatisierten/entzündeten Pulpen via Blutstrom. Vulnerabilität erhöht durch NAMFaktoren.
6	Dentale Trauma	Frakturen, Luxationen, Avulsionen. Direkte Exposition zur Mundhöhle.
7	Das Oraliom	Integrativer Weg: Dynamische Kommunikation zwischen oralem Mikrobiom, Wirt und anthropogenen dentalen Artefakten. Erhöht Vulnerabilität durch Toxifikation, Silent Inflammation und Fehlfunktion.

Tabelle 2: Die sieben Infektionswege der Pulpa

Erweiterte Systematik nach Narayanan & Vaishnavi (2010) mit Integration des Oraliom-Konzepts

Der sechste Weg umfasst traumatische Exposition durch dentale Frakturen, iatrogene Perforationen oder invasive Prozeduren, die direkte Wege zur Pulpa eröffnen. Das Oraliom als siebter Weg repräsentiert ein übergeordnetes integratives Konzept. Anthropogene dentale Artefakte fungieren als Dysbiose-Treiber, wobei Materialtoxizität und Biofilm-Retention pathogene Shifts im oralen Mikrobiom fördern (6). Als Barriere-Kompromittierer wirken Mikroleakage an Restaurationsrändern, galvanische Ströme zwischen Metallen und chemische Irritation durch Monomere, die dentinale und pulpale Abwehrmechanismen schwächen. Als synergistische Verstärker potenziert die Kombination aus materiogener Toxizität und mikrobieller Dysbiose die Vulnerabilität gegenüber den klassischen sechs Infektionswegen. Das Oraliom wirkt somit als



Modulator und Verstärker aller anderen Infektionswege. Ein Zahn mit multiplen Amalgamfüllungen und Komposit-Restaurationen weist eine höhere Wahrscheinlichkeit pulpaler Kontamination auf als ein restaurationsfreier Zahn, selbst bei identischer Mundhygiene.

3.4 Die Korrelation zwischen Oraliom-Dysbiose und Pulpabiom

Die Komposition des Pulpabioms reflektiert die Exposition gegenüber dem Oraliom. Bei gesundem oralem Mikrobiom ohne anthropogene Artefakte erfolgt minimale bakterielle Translokation. Bei Dysbiose - ob materiogen oder biologisch induziert - steigt die Translokationsrate. Dentale Restaurationen verändern das lokale mikrobielle Milieu bei materiogener Dysbiose. Komposit-Füllungen akkumulieren mehr Biofilm als Glasionomer-Zemente (16). Metallische Restaurationen induzieren galvanische Mikroströme, die das lokale pH-Milieu verschieben und acidophile Bakterien fördern. Die chronische Materialexposition führt zu lokaler Immunsuppression und erleichtert bakterielle Translokation via Dentintubuli an Restaurationsrändern.

Bei biologischer Dysbiose ohne dominante Artefakte proliferieren bei Gingivitis frühe Pathogene wie Streptococcus-Spezies und Actinomyces. Bei manifester Parodontitis dominieren obligat anaerobe Pathogene wie Porphyromonas, Prevotella, Treponema und Fusobacterium (17,18). Diese können via laterale Kanäle oder Dentintubuli bei Zementdefekten in die Pulpa gelangen. Die synergistische Dysbiose, bei der das Oraliom mit Artefakten und Parodontitis kombiniert auftritt, potenziert die pulpale Vulnerabilität. Ein Zahn mit approximalen Amalgam-Füllungen und begleitender Parodontitis zeigt maximale Translokationsrate. Die taxonomische Komposition des Pulpabioms spiegelt somit die Oraliom-Expositionshistorie wider: Dominanz materiogener oder biologischer Dysbiose-Faktoren, Dauer und Intensität der Exposition.

3.5 Das pathologische endodontische Mikrobiom: Der Übergang zur Infektion

Bei Durchbruch der pulpalen Barrieren und Etablierung viabler bakterieller Gemeinschaften entsteht das pathologische endodontische Mikrobiom. Zahran et al. (2021) charakterisierten das Wurzelkanalmikrobiom bei irreversibler Pulpitis mittels 16S rRNA-Gensequenzierung und fanden 337 bakterielle Gattungen mit signifikanter Diversität (19). Die dominanten Phyla waren Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes und Fusobacteria. Auf Genus-Ebene dominierten Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, Treponema, Leptotrichia und Streptococcus.



Vengerfeldt et al. (2014) untersuchten die mikrobielle Diversität in Wurzelkanälen bei apikaler Parodontitis mittels Illumina-Sequenzierung (20). In 16 Proben wurden 756 operationelle taxonomische Einheiten identifiziert, die 10 bakterielle Phyla repräsentierten. Die durchschnittliche Anzahl detektierter Genera pro Probe betrug 94 mit über 500 verschiedenen Bakterienarten. Der Übergang vom Pulpabiom zur manifesten Infektion erfolgt durch Barriere-Durchbruch via einen oder mehrere der sieben Infektionswege, Pulp nekrose mit Schaffung anaeroben Milieus, bakterielle Kolonisation mit Etablierung viabler Populationen und ökologische Sukzession mit Entwicklung komplexer synergistischer Gemeinschaften.

3.6 Systematisierung des Pulpabioms: Eine Klassifikation

Basierend auf der vorliegenden Literatur schlagen wir eine systematische Klassifikation pulpaler mikrobieller Zustände vor. Klasse 0 definiert primäre Sterilität bei impaktierten oder nicht-eruptierten Zähnen ohne orale Exposition und Oraliom-Exposition. Die mikrobielle Signatur zeigt keine oder ausschließlich Reagenzien-Kontaminanten bei fehlenden viablen Bakterien. Der klinische Status ist asymptomatisch und vital ohne Toxifikation, Inflammation oder Fehlfunktion gemäß den NAM-Säulen (11). Bérard et al. 2025 liefert hierfür ein Beispiel (5).

Systematik der Progression von Sterilität zu Infektion

Klasse	Bezeichnung	Charakteristika	Beispiel	Klinische Relevanz
0	Primäre Sterilität	Keine orale Exposition, keine bakterielle DNA	Impaktierte Weisheitszähne	Idealer Zustand für REP ohne Dekontamination
1	Minimales Pulpabiom	Sporadische DNASignaturen, keine Viabilität	Junge eruptierte Zähne	Physiologisch, keine Intervention nötig
2	Akkumuliertes Exponom	Reichhaltige DNA-Signatur, überwiegend nicht-viabel	Langzeit eruptierte Zähne	Biomarker kumulativer Exposition, klinisch gesund
3	Übergangs-Mikrobiom	Einzelne viable Bakterien, keine Inflammation	Reversible Pulpitis	Überwachung, präventive Maßnahmen
4	Pathologisches Mikrobiom	Etablierte Infektion, Inflammation	Irreversible Pulpitis, Nekrose	Endodontische Intervention erforderlich

Tabelle 3: Klassifikation pulpaler mikrobieller Zustände



Klasse I beschreibt ein minimales Pulpabiom als frühes Expobiom bei kürzlich eruptierten Zähnen mit 0-5 Jahren oraler Exposition und keinen oder minimalen Restaurationen. Die Oraliom-Exposition befindet sich in der Frühphase mit gesundem oralem Mikrobiom und keinen oder einzelnen kleinen Restaurationen. Die mikrobielle Signatur zeigt sporadische DNA-Signaturen mit 10-50 OTUs, vorwiegend Umweltbakterien und Hautkommensale. Die Viabilität ist fraglich und wahrscheinlich handelt es sich überwiegend um DNA-Reликte. Der klinische Status ist asymptomatisch und vital. Die NAM-Säulen zeigen minimale Toxifikation ohne signifikante Inflammation bei normaler Funktion (11). Der Translokationsweg verläuft primär über transiente Bakteriämie und sporadisch über Dentintubuli bei Mikrotraumen.

Klasse II definiert ein moderates Pulpabiom als akkumuliertes Expobiom bei lange eruptierten Zähnen mit mehr als 5 Jahren kumulativer oraler Exposition und moderaten Restaurationen. Die Oraliom-Exposition umfasst mehrere Restaurationen (2-4) mit episodischer Gingivitis und moderater materiogener Dysbiose. Die mikrobielle Signatur zeigt 50-350 OTUs mit gemischter Population aus oralen Kommensalen, Hautflora und sporadisch enterischen Bakterien. Die Viabilität ist überwiegend nicht gegeben bei DNA-Akkumulation. Der klinische Status ist asymptomatisch und vital, möglicherweise mit reduzierter Vitalität. Die NAM-Säulen zeigen moderate Toxifikation durch Monomere und Metallionen, episodische Silent Inflammation und funktionale Kompensation (11). Die Translokationswege sind multipel und verlaufen primär über Mikroleakage an Restaurationsrändern, Dentintubuli und transiente Bakteriämie. Widmer et al. 2018 und positive Proben von Tran-Hung et al. 2007 dienen als Beispiele (3,4).

Klasse III beschreibt ein pathogen-angereichertes Pulpabiom als kritisches Expobiom bei Zähnen mit signifikanter Oraliom-Dysbiose-Exposition. Die Oraliom-Exposition umfasst multiple Restaurationen (mehr als 4), großflächige Füllungen, Kombinationen inkompatibler Metalle mit galvanischen Strömen und manifeste Parodontitis. Die mikrobielle Signatur zeigt mehr als 100 OTUs mit Anreicherung parodontopathogener Taxa, wobei Prevotella und Porphyromonas sporadisch nachweisbar sind. Die Viabilität ist gemischt mit einzelnen viablen Bakterien. Der klinische Status reicht von asymptomatisch bis leichte Sensibilität bei reduzierter Vitalität. Die NAM-Säulen zeigen signifikante Toxifikation durch chronische Materialexposition, manifeste Silent Inflammation durch Parodontitis und funktionale Kompromittierung durch okklusales Trauma (11). Die Translokationswege umfassen laterale Kanäle bei Zementdefekten, Mikroleakage, freiliegende Dentintubuli und erhöhte Anachoresis-Vulnerabilität mit erhöhtem Progressionsrisiko zur Klasse IV.



Klasse IV definiert das pathologische endodontische Mikrobiom als manifeste Infektion mit etablierter bakterieller Infektion und viablen, replizierenden Populationen. Die Oraliom-Exposition ist irrelevant bei durchbrochenen Barrieren. Die mikrobielle Signatur zeigt 300-750+ OTUs mit Dominanz obligat anaerober Pathogene (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Treponema*). Die Viabilität ist gesichert bei metabolisch aktiven Gemeinschaften. Der klinische Status ist symptomatisch mit irreversibler Pulpitis, Nekrose oder apikaler Parodontitis. Die NAM-Säulen zeigen maximale Toxifikation durch bakterielle Toxine und Materialien, akute Inflammation und Funktionsverlust (11). Der Translokationsweg erfolgt über manifesten Barriere-Durchbruch via einen oder mehrere der sieben Wege. Zahran et al. 2021 und Vengerfeldt et al. 2014 liefern Beispiele (19,20).

Diese Klassifikation ermöglicht eine differenzierte Betrachtung pulpaler mikrobieller Zustände und erkennt an, dass zwischen primärer Sterilität (Klasse 0) und manifester Infektion (Klasse IV) ein Kontinuum expositionsbedingter DNA-Akkumulation existiert (Klassen I-III), moduliert durch das Oraliom.

4. DISKUSSION

4.1 Das Pulpabiom als Expobiom: Konzeptuelle Grundlagen

Das Konzept des Expobioms löst die scheinbare Kontroverse zwischen Sterilitäts-Paradigma und modernen molekularbiologischen Befunden auf. Das Pulpabiom bezeichnet nicht ein aktives, lebendes Mikrobiom im klassischen Sinne, sondern die kumulative mikrobielle Signatur der Exposition über die Lebenszeit eines Zahns. Analog zum systemischen Exposom - der Gesamtheit aller Umweltexpositionen - repräsentiert das Pulpabiom die mikrobielle Expositionshistorie der Pulpa. Jede Episode transienter Bakteriämie, jede Phase subklinischer Gingivitis, jedes Mikrotrauma und jede Restauration hinterlässt potentiell molekulare Spuren in Form bakterieller, viraler, fungaler oder archaealer DNA-Fragmente. Das Expobiom umfasst damit die Gesamtheit aller mikrobiellen Komponenten, nicht nur Bakterien, sondern auch Viren wie Bakteriophagen und Herpesviren, Pilze wie *Candida* spp., Archaea wie *Methanobrevibacter* und Spirochäten.

Die Progression verläuft systematisch von Phase 0 (Präruptiv) mit vollständiger Isolation vom oralen



Milieu und primärer Sterilität über Phase I (Früheruption) mit erster Exposition zum oralen Mikrobiom, minimalen oder keinen Restaurationen und sporadischer, niedrig-konzentrierter DNA-Translokation als frühes Expobiom. Phase II (Reife Exposition) zeigt Jahre kumulativer Exposition mit moderaten Restaurationen, etabliertem Oraliom und Akkumulation diverser mikrobieller DNA-Signaturen als akkumuliertes Expobiom, das die individuelle Oraliom-Historie spiegelt. Phase III (Kritisches Expobiom) manifestiert sich in intensiver Dysbiose-Exposition, multiplen Restaurationen, synergistisch wirkenden materiogenen und biologischen Faktoren mit Anreicherung pathogener Signaturen, erhöhter Viable-Translokation und einem Schwellenzustand. Phase IV (Manifeste Infektion) tritt nach Barriere-Zusammenbruch ein mit Etablierung viabler Populationen und aktivem pathologischem Mikrobiom.

Das Expobiom stellt ein universelles biologisches Phänomen dar, das unabhängig vom Vorhandensein anthropogener dentaler Artefakte existiert. Bei indigenen Völkern oder unbehandelten Populationen ohne moderne Zahnmedizin entwickelt sich das Expobiom durch rein biologische mikrobielle Alterung, primär über Gingivitis und Parodontitis als Dysbiose-Treiber. Das Oraliom beschleunigt und intensiviert diese natürliche Progression, ist aber nicht ihre Voraussetzung.

4.2 Die zentrale Rolle des Oralioms

Das Oraliom als Interaktionsnetzwerk zwischen Mikrobiom, Wirt und anthropogenen Artefakten fungiert als zentraler Modulator für alle Klassifikationsstufen des Pulpabioms. Bei einem Oraliom ohne Artefakte und gesundem Mikrobiom resultiert ein minimales Pulpabiom. Bei dominanter Eubiose und Abwesenheit materiogener Stressoren erfolgt minimale Translokation. Die detektierten Taxa sind vorwiegend apathogen, wie *Ralstonia*, *Acinetobacter* und *Staphylococcus*, und reflektieren sporadische Exposition (4).



Das Oraliom als dynamisches Interaktionsnetzwerk (nach Fritsch et al. 2025)

Komponente	Elemente	Dysbiose-Faktoren
1. Orales Mikrobiom	• >700 bakterielle Spezies • Viren, Pilze, Archaea • Biofilme	• Gingivitis • Parodontitis • Pathobiont-Akkumulation
2. Wirt	• Orales Immunsystem • Speichel (IgA, Lysozym) • Schleimhäute • Dentale Strukturen	• Immunsuppression • Xerostomie • Systemische Erkrankungen
3. Anthropogene dentale Artefakte	• Füllungsmaterialien • Kronen, Brücken • Implantate • Kieferorthopädische Apparaturen • Mundpflegeprodukte	• Biofilm-Retention • Materialtoxizität • Chronische Inflammation • Ökologische Nischen

Tabelle 4: Komponenten des Oralioms

Bei einem Oraliom mit Artefakten und gesundem bis dysbiotischem Mikrobiom entsteht ein moderates Pulpabiom. Restaurationen induzieren per se Dysbiose-Tendenz. Selbst bei guter Mundhygiene erfolgt lokale mikrobielle Akkumulation an Restaurationsrändern. Materialtoxizität durch Monomere und Metallionen reduziert lokale Immunabwehr und erhöht die Translokationsrate. Die chronische low-grade Inflammation durch Fremdmaterialien prädisponiert zur Vulnerabilität (6).

Ein Oraliom mit multiplen Artefakten und manifester Dysbiose führt zu einem pathogen-angereicherten Pulpabiom. Die Kombination aus ausgedehnten Restaurationen, Materialinkompatibilitäten (galvanische Ströme zwischen verschiedenen Metallen) und manifester Parodontitis schafft ein hochvulnerables Milieu. Die drei NAM-Säulen wirken synergistisch (11). Die Toxifikation manifestiert sich in chronischer Monomer-Freisetzung aus Kompositen, Metallionen aus Amalgamen und Legierungen sowie Fluorid-Akkumulation aus Zementen. Die Silent Inflammation zeigt sich in Parodontitis-assoziiierter systemischer Zytokinerhöhung und chronischer Fremdkörper-Inflammation durch Materialien. Die Fehlfunktion äußert sich in ok-



klusalem Trauma durch Höckerfrakturen an Restaurationen und funktionaler Überlastung durch veränderte Okklusion.

Bei einem Oraliom mit Barriere-Durchbruch entsteht ein pathologisches Mikrobiom. Bei manifester Karies-Progression oder fortgeschrittener Parodontitis mit Zementablation erfolgt direkter Durchbruch. Die taxonomische Komposition des resultierenden endodontischen Mikrobioms spiegelt die Oraliom-Infektionsquelle wider (19,20).

4.3 Das Oraliom als siebter Infektionsweg: Mechanistische Integration

Das Oraliom repräsentiert nicht nur einen additiven siebten Weg, sondern einen integrativ-modulatorischen Infektionsweg, der alle klassischen sechs Wege beeinflusst. Die Verstärkung von Weg 1 (Dentintubuli bei Karies) erfolgt durch Restaurationsränder mit Mikroleakage, die Retentionsnischen für kariogene Bakterien schaffen. Die chronische Materialexposition reduziert die Dentinflüssigkeit-Dynamik und erleichtert bakterielle Penetration. Die Verstärkung von Weg 2 (Freiliegende Dentintubuli) manifestiert sich dadurch, dass Abrasion durch insuffiziente Restaurationen

(überstehende Ränder, Rauigkeit) beschleunigt wird. Säurehaltige Monomere aus Kompositen können zervikale Erosion fördern.

Die Verstärkung von Weg 3 (Laterale Kanäle) zeigt sich darin, dass parodontale Destruktion durch lokale Dysbiose an Restaurationsrändern und galvanische Entzündung beschleunigt wird. Zementablation erfolgt früher bei materiogener Inflammation. Die Verstärkung von Weg 4 (Apikales Foramen) äußert sich in einer durch systemische Silent Inflammation aus chronischer Materialexposition verstärkten apikalen Parodontitis-Progression.

Die Verstärkung von Weg 5 (Anachoresis) ist besonders ausgeprägt. Die drei NAM-Säulen erhöhen die pulpale Vulnerabilität gegenüber hämatogener Bakterienansiedlung erheblich (11). Toxifikation durch Materialien schädigt Odontoblasten und Endothelzellen. Silent Inflammation durch Parodontitis und Materialien erhöht vaskuläre Permeabilität. Fehlfunktion durch okklusales Trauma induziert Mikrofrakturen und Gefäßrupturen. Diese synergistische Vulnerabilität erklärt, warum Zähne mit multiplen Restaurationen und



begleitender Parodontitis ein erhöhtes Risiko spontaner Pulpitis zeigen.

Modulation der pulpalen Vulnerabilität und Anachoresis-Risiko

Säule	Faktoren	Auswirkung auf Pulpa
1. Toxifikation	• Fluoride • Monomere (HEMA, TEGDMA) • Metallionen (Hg, Ni, Cr) • Korrosionsprodukte • Mundpflegeprodukte	Direkte Zytotoxizität, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, erhöhte vaskuläre Permeabilität für hämatogene Bakterien
2. Silent Inflammation	• Gingivitis • Parodontitis • Periimplantitis • Materiogene Inflammation	Chronische Zytokinproduktion (IL-1 β , TNF- α), Endothelaktivierung, geförderte bakterielle Adhäsion und Translokation
3. Fehlfunktion	• Okklusales Trauma • Bruxismus • CMD • Iatrogene Traumata • Körperhaltung	Mikrotraumen, Gefäßschädigung, lokale Ischämie, gestörter Outward Flow, Prädisposition für Anachoresis

Tabelle 5: Die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde

Die Verstärkung von Weg 6 (Traumatische Exposition) resultiert daraus, dass restaurierte Zähne reduzierte Frakturresistenz aufweisen. Die Materialinhomogenität schafft Sollbruchstellen.

4.4 Taxonomische Signaturen als diagnostische Marker

Die taxonomische Komposition ermöglicht Rückschlüsse auf die Expositionshistorie und das Progressionsrisiko. Eine Dominanz von Umwelt- und Hautkommensalen wie *Ralstonia*, *Acinetobacter* und *Staphylococcus* indiziert ein minimales bis moderates Pulpabiom (Klassen I-II) und lässt auf sporadische Kontamination, primär hämatogen oder kontaktbasiert, schließen. Im Oraliom-Kontext finden sich wenige



Restaurationen und ein gesundes orales Mikrobiom mit niedriger Progressionsprognose.

Die Präsenz oraler Kommensalen wie *Streptococcus oralis* und *Veillonella* indiziert ein moderates Pulpabiom mit oraler Translokation (Klasse II) und deutet auf dentintubuläre oder sulkuläre Translokation bei überwiegend intakten Barrieren hin. Im Oraliom-Kontext zeigen sich mehrere Restaurationen mit Mikroleakage und episodische Gingivitis mit moderatem Progressionsrisiko bei weiterer Oraliom-Dysbiose.

Die Detektion materiassoziierter Taxa wie *Pseudomonas* und *Acinetobacter* in Kombination mit Metallionen-Resistenzgenen indiziert ein material-induziertes Pulpabiom (Klasse II-III) und weist auf chronische Materialexposition mit lokaler ökologischer Selektion hin. Im Oraliom-Kontext finden sich multiple metallische Restaurationen mit galvanischer Korrosion und erhöhtem Risiko bei zusätzlicher biologischer Dysbiose.

Die Detektion parodontopathogener Taxa wie *Prevotella* und *Porphyromonas*, sporadisch nachweisbar, indiziert ein pathogen-angereichertes Pulpabiom (Klasse III) und deutet auf signifikante Parodontitis-Exposition mit kompromittierten Barrieren hin. Im Oraliom-Kontext zeigt sich die Kombination von Parodontitis und multiplen Restaurationen als synergistische Dysbiose mit hohem Progressionsrisiko.

Die Dominanz obligat anaerober Pathogene wie *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* und *Treponema* indiziert ein pathologisches Mikrobiom (Klasse IV) und weist auf manifeste Infektion mit etablierten viablen Populationen hin. Im Oraliom-Kontext sind die Barrieren durchbrochen bei Indikation zur endodontischen Therapie.

4.5 Konsequenzen für Regenerative Endodontische Prozeduren (REP)

Das Pulpabiom-Konzept hat mehrere Implikationen für regenerative endodontische Therapien. Eine bakterielle Besiedlung der Pulpa als Pulpabiom ist per se als physiologisch zu betrachten. Dieses Verständnis ändert die therapeutische Perspektive, da Parodont und Dentin die inhärente Kompetenz besitzen, mit pluralen Keimen umzugehen (21). Diese Fähigkeit ist evolutionär verankert und repräsentiert die normale Interaktion zwischen Wirt und kommensaler Mikrobiota. Für die REP bedeutet dies, dass eine Grundbesiedlung des Dentins prinzipiell kein Problem darstellt. Das Keimmanagement bestimmt, wie der Wurzelkanal als physiologisches "Biotop" hinterlassen wird, um eine Reparatur von pulpenähnlichem Gewebe möglich



zu machen. Die Therapie zielt auf die Schaffung eines Milieus, das die residenten Abwehrmechanismen von Parodont und Dentin aktiviert und eine symbiotische Koexistenz mit dem minimalen Pulpabiom ermöglicht.

Regenerative endodontische Prozeduren werden typischerweise bei nekrotischen, infizierten immature Zähnen durchgeführt (22). Die mikrobiologische Ausgangssituation entspricht Klasse IV mit einem etablierten pathologischen Mikrobiom von 300-750+ OTUs und Dominanz obligat anaerober Pathogene (19,20). Die therapeutische Herausforderung besteht darin, dieses komplexe Mikrobiom zu reduzieren, ohne gleichzeitig die residenten Stammzellen, insbesondere Neural Crest Stem Cells (NCSCs), zu schädigen.

Klassische endodontische Desinfektionsprotokolle mit hohen NaOCl-Konzentrationen, EDTA und Kalziumhydroxid sind zytotoxisch für Stammzellen (23). Das Pulpabiom-Konzept legt nahe, dass vollständige Sterilisation mit Rückkehr zu Klasse 0 weder möglich noch notwendig ist. Das primäre Ziel besteht in der Reduktion von Klasse IV (pathologisches Mikrobiom mit 500+ viablen Spezies) auf Klasse I-II (minimales bis moderates Pulpabiom mit DNA-Relikten, aber ohne oder mit minimalen viablen Pathogenen). Das sekundäre Ziel liegt in der Vermeidung der Re-Progression von Klasse II zu Klasse IV während der Regenerationsphase durch Schaffung eines Milieus, in dem Parodont und Dentin ihre natürliche Kompetenz zum Keimmanagement entfalten können.

Das Pulpabiom-Konzept unterstützt milde Desinfektionsprotokolle, wie sie in modernen REP-Protokollen verwendet werden (22,24). Niedrig-konzentriertes NaOCl (1,5%) reduziert viable Pathogene ohne vollständige Stammzell-Destruktion. EDTA (17%) entfernt die Smear Layer zur Stammzell-Migration ohne übermäßige Demineralisierung. Der Verzicht auf hochtoxische Medikamente vermeidet Kalziumhydroxid-Langzeiteinlagen bei immature Zähnen. Triple Antibiotic Paste (TAP) in niedriger Konzentration (0,1-1 mg/ml) wirkt bakteriostatisch ohne Stammzell-Toxizität. Diese Strategie akzeptiert, dass mikrobielle DNA-Signaturen (Pulpabiom Klasse I-II) persistieren werden und nutzt die natürliche Kompetenz von Parodont und Dentin zum Keimmanagement. Die Elimination viabler Pathogene (Transition von Klasse IV zu Klasse I-II) und die Schaffung eines Biotops, in dem regenerative Prozesse dominieren, sind maßgeblich.

Das erfolgreiche REP-Outcome erfordert gleichzeitiges Management des Oralioms zur Vermeidung der Re-Infektion. Präoperativ umfasst dies parodontale Sanierung zur Reduktion der biologischen Dysbio-



se (Silent Inflammation), restaurative Sanierung zur Elimination kariöser Läsionen und Versiegelung von Mikroleakage-Quellen sowie okklusale Adjustierung zur Reduktion funktionalen Traumas. Postoperativ erfolgt Monitoring des Oralioms durch regelmäßige parodontale Kontrollen, Materialhygiene durch Vermeidung neuer großflächiger Restaurationen im regenerierenden Zahn und Funktionsoptimierung durch Okklusionsbalance und Schutz vor Trauma.

Zukünftige REP-Studien könnten das Pulpabiom als Biomarker nutzen. Das Baseline-Assessment umfasst taxonomische Charakterisierung vor REP (erwartete Klasse IV). Die Post-Desinfektion überprüft die Transition zu Klasse I-II mittels quantitativer PCR oder Next-Generation-Sequencing. Das Follow-up monitort die Pulpabiom-Stabilität bei Klasse I-II versus Progression zu Klasse III-IV bei Versagen. Die Prädiktoren korrelieren Oraliom-Status (Anzahl Restaurationen, Parodontalstatus) und REP-Erfolgsrate.

Neural Crest Stem Cells als "4. Keimblatt" mit höchster Regenerationskapazität (25) sind zentral für erfolgreiches REP. Das Pulpabiom-Konzept integriert sich mit NCSC-basierten Therapien. Photobiomodulation (810-980 nm) durch Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) stimuliert NCSC-Proliferation und -Differentiation. Gleichzeitig zeigt LLLT antimikrobielle Effekte gegen residuelle pathogene Bakterien (26). Dies unterstützt die Transition von Klasse IV zu Klasse I-II und schafft ein regeneratives Biotop. Das Sekretom von Stammzellen in Kombination mit Laser-Photostimulation bietet eine vielversprechende Alternative zur direkten Stammzelltransplantation in der regenerativen Parodontologie und Endodontie (27).

Mesenchymale Stammzell-derivierte Exosomen tragen antimikrobielle Peptide und Immunmodulatoren. Sie könnten das Pulpabiom stabilisieren (Klasse I-II) und gleichzeitig NCSC-Differentiation fördern (28). Antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) eliminiert selektiv viable Pathogene (Klasse IV zu Klasse I-II) ohne Stammzell-Schädigung. Das persistierende minimale Pulpabiom (DNA-Relikte) wird toleriert und durch die natürliche Kompetenz von Parodont und Dentin kontrolliert (29).

Im Kontext der NAM-Zahnheilkunde repräsentiert erfolgreiches REP die Umkehr der drei pathologischen Säulen (11). Die Detoxifikation erfolgt durch Elimination bakterieller Toxine (LPS, Metabolite), Vermeidung zusätzlicher materiogener Toxizität (biokompatible temporäre Materialien) und Reduktion systemischer Toxin-Belastung durch parodontale Sanierung. Die Regeneration ersetzt Silent Inflammation durch Transition von akuter Inflammation (Klasse IV) zu Homöostase (Klasse I-II), NCSC-Aktivierung durch regenerative



Signale statt inflammatorischer Trigger und systemische anti-inflammatorische Unterstützung (Ernährung, Nahrungsergänzung). Die dynamische Funktion entsteht durch Wiederherstellung der Dentinflüssigkeit-Dynamik, Revaskularisation mit physiologischem Blutfluss und Reinnervation mit neurotropher Unterstützung.

Das Pulpabiom-Konzept fügt diesem Modell die mikrobiologische Dimension hinzu durch Akzeptanz eines minimalen Pulpabioms (Klasse I-II) als physiologisches Expobiom, nicht als pathologischen Zustand. Die Anerkennung, dass Parodont und Dentin die Kompetenz besitzen, mit pluralen Keimen umzugehen, ermöglicht eine Neuorientierung von aggressiver Sterilisation zu intelligenter Ökosystem-Modulation. Der Wurzelkanal wird nicht als steril zu haltendes Vakuum betrachtet, sondern als dynamisches Biotop, in dem regenerative Prozesse unter kontrollierter mikrobieller Präsenz ablaufen können.

5. SCHLUSSFOLGERUNG

Das Pulpabiom-Konzept löst die scheinbare Kontroverse zwischen klassischem Sterilitäts-Paradigma und modernen molekularbiologischen Befunden durch Anerkennung eines fundamentalen "Äpfel mit Birnen"-Problems auf. Impaktierte Zähne ohne orale Exposition (Bérard 2025) sind physiologisch steril. Eruptierte Zähne akkumulieren über die Lebenszeit mikrobielle DNA-Signaturen als Expobiom (Widmer 2018), wobei Intensität und Komposition die kumulative Exposition reflektieren.

Das Oraliom - definiert als dynamische Kommunikation zwischen oralem Mikrobiom, Wirt und anthropogenen dentalen Artefakten - fungiert als zentraler Modulator der pulpalen Vulnerabilität. Anthropogene Artefakte induzieren per se Dysbiose-Tendenz, während Gingivitis und Parodontitis auch ohne Artefakte zu biologischer Dysbiose führen können. Das Expobiom stellt somit ein universelles biologisches Phänomen dar, das auch bei indigenen Völkern ohne moderne Zahnmedizin existiert und sich als mikrobielle Alterung durch rein biologische Dysbiose-Prozesse manifestiert. Die klassischen sechs Infektionswege nach Narayanan werden durch das Oraliom als siebten, integrativen Weg erweitert.

Die Vulnerabilität der Pulpa gegenüber hämatogener Bakterienansiedlung (Anachoresis) wird durch die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde bestimmt: Toxifikation (Fluoride, Monomere, Metallionen),



Silent Inflammation (Gingivitis, Parodontitis) und Fehlfunktion (okklusales/funktionales Trauma). Diese Faktoren wirken synergistisch und erhöhen die Translokationsrate erheblich.

Die vorgeschlagene Klassifikation (Klassen 0-IV) systematisiert pulpale mikrobielle Zustände von primärer Sterilität über akkumulierte Expobiome bis zur manifesten Infektion. Diese Systematik ermöglicht differenzierte diagnostische und therapeutische Strategien, insbesondere für regenerative endodontische Prozeduren. Das Pulpabiom-Konzept akzeptiert, dass eine bakterielle Besiedlung der Pulpa per se physiologisch ist und dass Parodont und Dentin die Kompetenz besitzen, mit pluralen Keimen umzugehen. Für REP ist nicht die vollständige Sterilisation maßgeblich, sondern die Transition von Klasse IV (pathologisches Mikrobiom) zu Klasse I-II (minimales Pulpabiom) und die Schaffung eines Biotops, in dem regenerative Prozesse unter kontrollierter mikrobieller Präsenz ablaufen können.

Das Pulpabiom repräsentiert keinen pathologischen Zustand per se, sondern einen Biomarker kumulativer oraler und systemischer Infektionsbelastung - ein molekulares Gedächtnis der "Silent Inflammation" im Sinne der NAM-Zahnheilkunde. Als physiologische Keimdynamik stellt das Pulpabiom die Normalität dar, einer nicht sterilen Pulpa dar. Somit ist das umliegende Gewebe darauf vorbereitet und kann damit im immunologischen Rahmen damit umgehen. Zukünftige Forschung mit standardisierten Protokollen, Viabilitätsassays, longitudinalen Designs und Oraliom-Assessment ist erforderlich zur Validierung des Expobiom-Konzepts und zur Integration in präventive und regenerative zahnmedizinische Strategien.



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Fabricius L, Dahlén G, Holm SE, Möller AJ. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Scand J Dent Res*. 1982;90(3):200-6.
- [2] Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Umeå University Odontological Dissertations No. 7. Umeå, Sweden; 1976.
- [3] Tran-Hung L, Tran-Thi N, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. A new method to extract dental pulp DNA: application to universal detection of bacteria. *PLoS One*. 2007;2(10):e1062.
- [4] Widmer C, Skutas J, Easson C, Lopez JV, Torneck C, Flax M, Sayin TC. Culture-independent characterization of the microbiome of healthy pulp. *J Endod*. 2018;44(7):1132-1139.
- [5] Bérard A, Mauffrey F, Gaïa N, Perez A, Chaabane C, Schrenzel J, Leprince JG, Bouillaguet S, Lazarevic V. Microbiota of healthy dental pulp under the omics loupe. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):3232.
- [6] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. Das Oraliom. *NAM-Journal*. 2025 Aug 26. doi:10.64447/2025nam0008.
- [7] Narayanan LL, Vaishnavi C. Endodontic microbiology. *J Conserv Dent*. 2010;13(4):233-9.
- [8] Brännström M, Johnson G. Movements of the dentine and pulp liquids on application of thermal stimuli. An in vitro study. *Acta Odontol Scand*. 1970;28(1):59-70.
- [9] De Deus QD. Frequency, location, and direction of the lateral, secondary, and accessory canals. *J Endod*. 1975;1(11):361-6.
- [10] Delivanis PD, Snowden RB, Doyle RJ. Localization of blood-borne bacteria in instrumented unfilled root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;52(4):430-2.



- [11] mFritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde: Systematisierung der Zahnmedizin und Schaffung von Kommunikationsräumen und Standards. Festschrift anlässlich des 80. Geburtstags der NAM-ZahnHeilkunde. NAM-Journal. 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.
- [12] Schmalz G, Galler KM. Biocompatibility of biomaterials - Lessons learned and considerations for the design of novel materials. Dent Mater. 2017;33(4):382-393.
- [13] Wataha JC. Alloys for prosthodontic restorations. J Prosthet Dent. 2002;87(4):351-63.
- [14] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):30-44.
- [15] Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. J Dent Res. 2009;88(9):792-806.
- [16] Beyth N, Domb AJ, Weiss EI. An in vitro quantitative antibacterial analysis of amalgam and composite resins. J Dent. 2007;35(3):201-6.
- [17] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998;25(2):134-44.
- [18] Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. Mol Oral Microbiol. 2012;27(6):409-19.
- [19] Zahran S, Witherden E, Mannocci F, Koller G. Characterization of root canal microbiota in teeth diagnosed with irreversible pulpitis. J Endod. 2021;47(3):415-423.
- [20] Vengerfeldt V, Špilka K, Saag M, Preem JK, Oopkaup K, Truu J, Mändar R. Highly diverse microbiota in dental root canals in cases of apical periodontitis (data of illumina sequencing). J Endod. 2014;40(11):1778-83.



- [21] Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481-90.
- [22] Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod*. 2004;30(4):196-200.
- [23] Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, Schmalz G. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod*. 2011;37(11):1536-41.
- [24] Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics*. 2013;28(1):2-23.
- [25] Chai Y, Jiang X, Ito Y, Bringas P Jr, Han J, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*. 2000;127(8):1671-9.
- [26] Fekrazad R, Najafi A, Mahmoodi E, Kalhori KAM, Ahangari F. Proliferation and Differentiation of Stem



Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Cultured on Autologous Platelet-Rich Plasma and Irradiation with Low-Level Laser. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(2):91-99.

- [27] Fritsch T, Vukovic M, Grimm WD. Secretom of Stem Cells and Laser-Photostimulation in Regenerative Periodontology as an Alternative to Stem Cell Transplantation. *IADR Chengdu*; 2022 Jun 24.
- [28] Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, Radtke S, Ruesing J, Doeppner TR, Eppele M, Horn PA, Beelen DW, Giebel B. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2014;28(4):970-3.
- [29] Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol* 2000. 2011;55(1):143-66.





























