

Speichel aMMP-8

ALS KOMMUNIKATOR IN DER ORALEN MEDIZIN

TILMAN FRITSCH, URSULA JACOB, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025nam0016

TILMAN FRITSCH^{1,2,3,4}, URSULA JACOB¹, CLAUS MUSS^{1,2,4}

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)

Keywords: aMMP-8, Kollagenase-2, Speichelbiomarker, Mouth-Brain-Body-Connection, Hormesis, Stufendiagnostik, Decorin, orale Führungsposition, orale Kollagenase-Führungsachse, Feedforward-Loop, bidirektionale Achse, Planetary-Health

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die aktivierte Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) gilt als bewährter Speichelbiomarker parodontaler Destruktion. Die bisherige Interpretation beschränkt sich weitgehend auf das orale Kompartiment. Speichel enthält neben drüseneigenen Sekretionsprodukten eine plasmaabgeleitete Komponente, die über Ultrafiltration, passive Diffusion und aktiven Transport in die Mundhöhle gelangt. Das vorliegende Review argumentiert, dass Speichel-aMMP-8 ein systemisches Fenster zur gesamten Kollagenase-2-Aktivität des Körpers darstellt. Über dieses Fenster hinaus formuliert die Arbeit eine orale Führungsposition: Die Mundhöhle fungiert nicht nur als passiver Empfänger systemischer Signale, sondern als aktiver Treiber der systemischen MMP-8-Last. Orale Inflammation speist über Bakteriämie, Zytokin-Kaskaden und direkte MMP-8-Translokation einen Feedforward-Loop, der die Stufen 2 und 3 des Ableitungsmodells bidirektional antreibt.

Methodik: Systematische Literaturrecherche und narratives Review mit Entwicklung eines Vier-Stufen-Ableitungsmodells (direkt, indirekt, tertiär, hormetisch) sowie einer klinischen Stufendiagnostik, klinische Umsetzung über die Systematik der NAM-ZahnHeilkunde [7, 44].

Ergebnisse: Es wurden 38 systemische Assoziationen in 15 Körperbereichen identifiziert. Ein Vier-Stufen-Ableitungsmodell erklärt die Transportwege (Sulkusfluid, transzellulär, parazellulär durch Speicheldrüsenacini). Die orale Führungsposition wird durch klinische Evidenz gestützt: Nicht-chirurgische Parodontaltherapie senkt zirkulierendes Plasma-MMP-8 um 35% [41], und Serum-aMMP-8-Spiegel korrelieren dosisabhängig mit oralen aMMP-8-Werten [42]. Beim Mammakarzinom zeigt sich ein hormetischer Substrat-Switch: hohe MMP-8-Expression wirkt tumorsuppressiv über den Decorin-Pathway, während MMP-8-Verlust mit aggressivem Phänotyp korreliert. Eine Stufendiagnostik (Stufen 0-3c) und ein hormetisches Differentialschema (Konstellationen A-E) operationalisieren die klinische Interpretation.

Schlussfolgerungen: aMMP-8 im Speichel sollte nicht mehr ausschließlich als parodontaler Marker interpretiert werden, sondern als oraler Surrogatmarker systemischer Kollagenase-2-Aktivität mit hormetischer Differenzierung. Die orale Führungsposition positioniert die Mundhöhle als Epizentrum eines bidirektionalen

len Feedforward-Loops: Orale MMP-8-Quellen treiben die systemische Kollagenase-Last aktiv an, während systemische Signale über den plasmaabgeleiteten Anteil im Speichel lesbar werden. Die Rolle des NAM-Zahnarztes erweitert sich damit von der diagnostischen Erkennung zur aktiven Modulation systemischer Inflammationskaskaden.

1. EINLEITUNG

Die Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8), historisch als neutrophile Kollagenase oder Kollagenase-2 bezeichnet, nimmt unter den 28 bekannten humanen MMPs eine Sonderstellung ein [1, 27]. Als primäre Kollagenase besitzt MMP-8 die höchste katalytische Aktivität gegenüber fibrillärem Kollagen Typ I, dem häufigsten Strukturprotein des menschlichen Körpers [25, 27]. Diese Eigenschaft macht MMP-8 zu einem zentralen Effektor des Gewebeumbaus – von der parodontalen Faserarchitektur über die Gefäßwand bis zum Tumorstroma. Kollagen Typ I findet sich in Knochen, Haut, Sehnen, Bändern, Gefäßen, Organkapseln und im Interstitium nahezu aller Organe. Überall dort, wo dieses Kollagen umgebaut, repariert oder zerstört wird, ist MMP-8 als katalytischer Akteur beteiligt.

In der Parodontologie hat sich die aktivierte Form (aMMP-8) als chairsidetauglicher Biomarker der Gewebedestruktion bewährt [10, 18, 28]. Point-of-Care-Tests ermöglichen die quantitative Erfassung im Speichel und in der Sulkusflüssigkeit innerhalb von Minuten [10, 28]. Die Arbeitsgruppe um Sorsa hat seit den frühen 2000er Jahren die diagnostische Validität des aMMP-8-Tests systematisch aufgebaut und in zahlreichen klinischen Studien belegt [27, 28, 29]. Die klinische Interpretation folgt dabei einer einfachen Lesart: erhöhtes aMMP-8 gleich aktive parodontale Destruktion [27, 32]. Diese Möglichkeit hat die Parodontologie bereichert, denn erstmals steht ein objektiver Biomarker zur Verfügung, der über den subjektiven klinischen Befund (Sondierungstiefen, Blutung auf Sondierung) hinaus die tatsächliche Gewebedestruktion in Echtzeit abbildet.

Doch diese Ergebnisse werden noch zu einseitig interpretiert. Es ignoriert zwei Eigenschaften des Speichels, die in der zahnmedizinischen Diagnostik bisher unzureichend genutzt werden. Erstens: Speichel enthält neben drüseneigenen Sekretionsprodukten eine plasmaabgeleitete Komponente, die über Ultrafiltration, passive Diffusion und aktiven Transport in die Mundhöhle gelangt. Drei Routen tragen dazu bei: die Sulkusflüssigkeit, der transzelluläre Weg durch das Speicheldrüsenepithel und der parazelluläre Weg durch interzelluläre Tight Junctions [3, 5, 39]. Zweitens – und dies repräsentiert den konzeptuellen Kern der vorliegenden Arbeit: Die Mundhöhle ist nicht nur passiver Empfänger systemischer Signale, sondern aktiver Treiber im Sinne der oralen Führungsposition der systemischen MMP-8-Last. Parodontale Inflammation erzeugt MMP-8 in Konzentrationen, die die systemische Produktion um Größenordnungen übersteigen.

Über die ulcerierte Taschenepithelfläche (bis zu 70 cm² bei generalisierter Parodontitis), transiente Bakteriämien und den resultierenden Zytokin-Sturm speist die Mundhöhle die systemische Kollagenase-Last aktiv [16, 41, 42]. Marcaccini et al. wiesen 2009 nach, dass nichtchirurgische Parodontaltherapie den Plasma-MMP-8-Spiegel um 35% senkt [41] – ein direkter Beweis dafür, dass die orale Quelle den systemischen Spiegel dirigiert.

Daraus ergibt sich eine doppelte Neuausrichtung: Speichel-aMMP-8 repräsentiert nicht nur orale, sondern gesamtsystemische Kollagenase-2-Aktivität – und die Mundhöhle dirigiert diese Aktivität bidirektional. Es öffnet sich ein Fenster zur Mouth-Brain-Body-Connection – der zentralen Systematik der NAM-Zahnheilkunde [7, 44]. Die vorliegende Arbeit formuliert hieraus die orale Führungsposition: Die Mundhöhle als bidirektionaler Ursprungs- und Steuerungsknoten systemischer Signalkaskaden. Die orale Führungsposition beschreibt die Eigenschaft der Mundhöhle, systemische Signale sowohl zu empfangen (afferent) als auch aktiv zu treiben (efferent) – über distinkte Signalachsen, die als orale Führungsachsen bezeichnet werden. Die vorliegende Arbeit zeigt dieses Prinzip exemplarisch an der oralen Kollagenase-Führungsachse: dem bidirektionalen Feedforward-Loop, der über orale MMP-8-Produktion, Bakteriämie und Zytokin-Kaskaden die systemische Kollagenase-Aktivität aktiv steuert. Auf dieser Grundlage werden ein Vier-Stufen-Ableitungsmodell, eine Organ-Risikomatrix, eine klinische Stufendiagnostik und ein hormetisches Differentialschema entwickelt, die den aMMP-8-Wert als systemischen Kommunikator klinisch nutzbar machen.

2. SPEICHEL ALS SYSTEMISCHES FENSTER

Die konventionelle Sichtweise betrachtet Speichel primär als Sekretionsprodukt der grossen und kleinen Speicheldrüsen, angereichert durch orale Mikroorganismen und deren Metabolite [5, 39]. Diese Perspektive hat die Speicheldiagnostik auf orale Parameter beschränkt: Kariesrisiko, parodontale Aktivität, Candidabesiedlung. Die systemische Dimension des Speichels blieb weitgehend der allgemeinmedizinischen Forschung vorbehalten, wo Speichel als nicht-invasive Alternative zu Blutproben für Hormonbestimmungen (Cortisol), Drogenscreenings und neuerdings auch für die Tumordiagnostik erforscht wird [3, 5, 39]. Die zahnmedizinische Praxis hat von dieser systemischen Perspektive bisher kaum profitiert.

2.1 Drei Transportrouten plasmaabgeleiteter Komponenten

Route 1 – Sulkusflüssigkeit (GCF): Das Sulkusfluid repräsentiert ein Transsudat des Serums, das über den gingivalen Sulkus in die Mundhöhle gelangt. Bei parodontaler Gesundheit beträgt das tägliche GCF-Volumen etwa 0,5-2,4 ml. Bei Inflammation wird die Permeabilität des Saumepithels drastisch erhöht, und das GCF-Volumen kann auf das Vielfache ansteigen [11, 17]. Wesentlich ist: Das GCF transportiert nicht nur lokal produzierte Entzündungsmediatoren, sondern auch Serumproteine, die aus dem systemischen Kreislauf stammen. MMP-8, das in aktivierten Neutrophilen, Makrophagen, aber auch in Endothelzellen, Fibroblasten und Tumorzellen produziert wird, gelangt über das Serum in das GCF und von dort in den Gesamtspeichel [15].

Route 2 – Transzellulärer Transport: Speicheldrüsenacini transportieren Serumbestandteile aktiv durch das Drüsenepithel. Dieser Mechanismus ist für IgA, Albumin, Transferrin und weitere Serumproteine gut belegt [5, 39]. Die Acini-Zellen besitzen basolaterale Rezeptoren, die Serumproteine aufnehmen und apikal in das Drüsen-Lumen sezernieren. MMP-8 als 75-kDa-Protein liegt im Größenbereich, der transzellulär transportiert wird. Die Parotis, die Submandibularis und die Sublingualis tragen jeweils unterschiedliche Anteile zum transzellulären Serumprotein-Transport bei.

Route 3 – Parazellulärer Transport: Tight Junctions zwischen den Acini-Zellen der Speicheldrüsen bilden keine hermetische Barriere. Insbesondere bei systemischer Inflammation, erhöhtem Blutdruck oder Speicheldrüsenentzündung nimmt die parazelluläre Permeabilität zu [3, 5]. Dieser Leckage-Mechanismus erklärt, warum bei systemischen Inflammationszuständen (Sepsis, schwere Infektionen, Autoimmunerkrankungen) die Speichelkonzentrationen von Serumproteinen überproportional ansteigen.

Die Summe dieser drei Routen bewirkt, dass Speichel-aMMP-8 ein Integralsignal repräsentiert: orale Quellen (parodontal, periimplantär, pulpal, karzinomatös) plus systemische Quellen (vaskulär, artikulär, hepatisch, renal, tumoral) fließen in einen einzigen messbaren Wert zusammen [19, 21, 33]. Wesentlich ist: Der Transportweg ist nicht unidirektional. Der plasmaabgeleitete Anteil bringt systemische Signale in den Speichel – doch gleichzeitig speist die orale MMP-8-Produktion über die Sulkusflüssigkeit, die ulzerierte Taschenepithelfläche und transiente Bakteriämien den systemischen Kreislauf. Oeztuerk et al. zeigten

2017, dass Speichel-aMMP-8-Konzentrationen und die Schwere der Parodontitis signifikante Prädiktoren des Serum-aMMP-8 darstellen – in dosisabhängiger Weise [42]. Marcaccini et al. wiesen 2009 nach, dass Parodontaltherapie den zirkulierenden Plasma-MMP-8-Spiegel um 35% senkt [41]. Diese Befunde begründen die orale Führungsposition: Die Mundhöhle fungiert als Epizentrum eines bidirektionalen Feed-forward-Loops, in dem orale Inflammation die systemische MMP-8-Last aktiv steuert und nicht lediglich widerspiegelt.

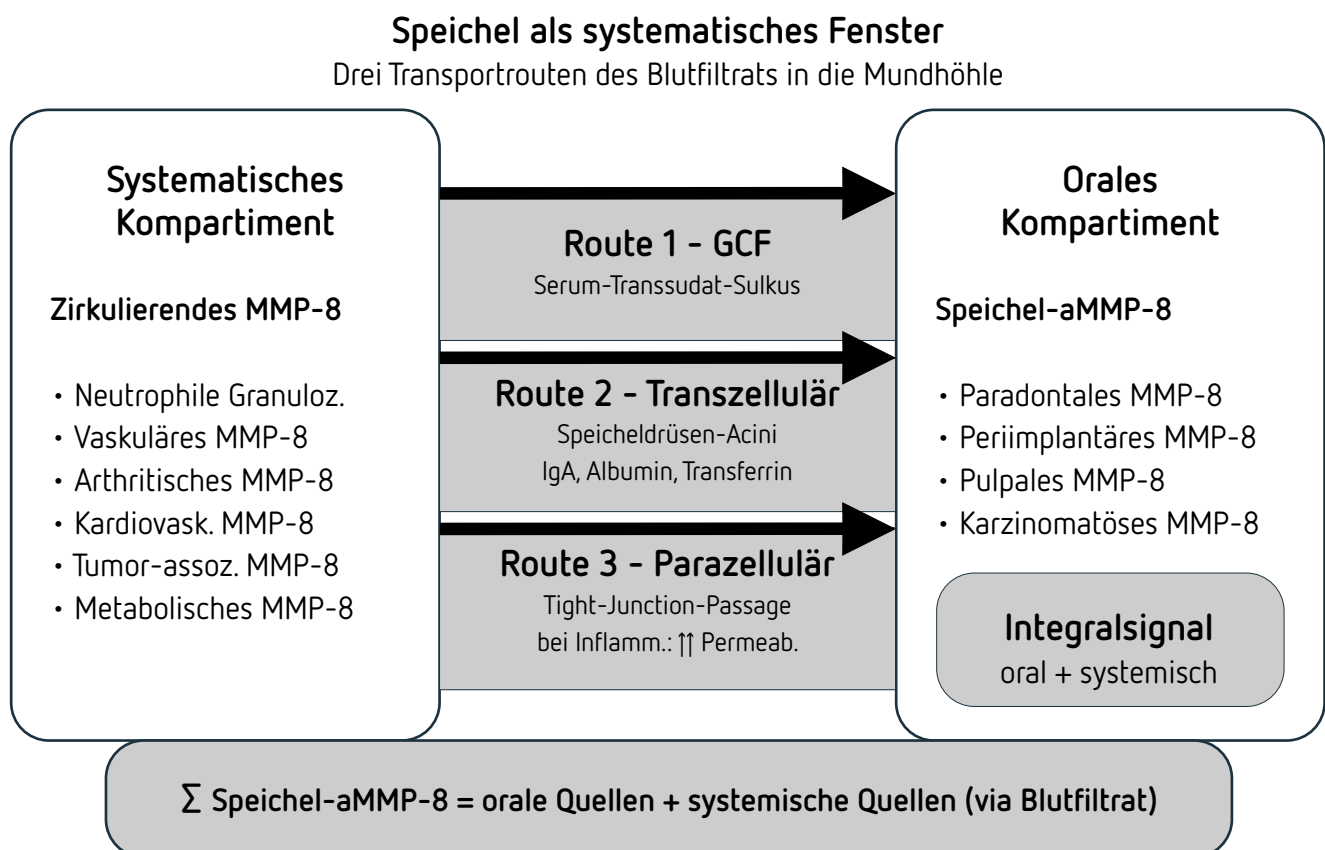


Abbildung 1: Speichel als systemisches Fenster – Drei Transportrouten plasmaabgeleiteter Komponenten in die Mundhöhle

3. DAS VIER-STUFEN-ABLEITUNGS-MODELL

Auf Basis der Transportrouten und der bekannten systemischen MMP-8-Quellen wird ein hierarchisches Vier-Stufen-Ableitungsmodell vorgeschlagen. Dieses Modell strukturiert die klinische Interpretation des Speichel-aMMP-8-Werts und macht den Übergang von einem oralen zu einem systemischen Biomarker operationalisierbar. Jede Stufe repräsentiert eine zunehmende Distanz zwischen der MMP-8-Quelle und dem oralen Kompartiment – und damit eine zunehmende diagnostische Komplexität. Wesentlich für das Verständnis des Modells ist die orale Führungsposition: Die Stufen 1 bis 3 stehen nicht in einer rein linearen Hierarchie, sondern in einem bidirektionalen Verhältnis. Die orale MMP-8-Produktion (Stufe 1) speist über Bakteriämie und Zytokin-Kaskaden aktiv die systemischen Stufen 2 und 3 – ein Feedforward-Loop, der die Mundhöhle zum Steuerungszentrum der systemischen Kollagenase-Aktivität macht.

3.1 Stufe 1 – Direkte Ableitung

Die erste Stufe umfasst alle MMP-8-Quellen, die direkt im oralen Kompartiment liegen. Dies ist die klassische Interpretationsebene, auf der sich die bisherige parodontale Diagnostik bewegt. Aktive Parodontitis stellt die Hauptquelle dar: Neutrophile Granulozyten, die in den parodontalen Sulkus einwandern, setzen MMP-8 aus ihren spezifischen Granula frei [15, 27]. Diese neutrophile MMP-8-Freisetzung ist proportional zur entzündlichen Aktivität und korreliert mit dem Attachmentverlust [17, 24]. Daneben tragen Periimplantitis (erhöhte MMP-8-Werte in der periimplantären Sulkusflüssigkeit [28]), Otitis und Osteomyelitis der Kiefer (Kollagenabbau im knöchernen Kompartiment), pulpale Inflammation (MMP-8-Expression in entzündeter Pulpa [35]) sowie orale Plattenepithelkarzinome (tumorassoziierte MMP-8-Hochregulation [14]) zur oralen MMP-8-Last bei.

3.2 Stufe 2 – Indirekte Ableitung

Die zweite Stufe umfasst systemische Erkrankungen mit erhöhter zirkulierender MMP-8-Konzentration, die über den plasmaabgeleiteten Anteil im Speichel nachweisbar werden. Hier wird das Konzept des Speichels als systemisches Fenster unmittelbar klinisch relevant. Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen im Vordergrund: Tuomainen et al. zeigten 2007 in einer prospektiven Kohortenstudie, dass erhöhte Serum-MMP-8-Spiegel unabhängig von konventionellen Risikofaktoren mit kardiovaskulären Ereignissen korrelieren [33]. Instabile atherosklerotische Plaques enthalten grosse Mengen aktiver MMP-8, die durch Degradation der fibrösen Kappe zur Plaqueruptur beitragen [23, 29]. Auch bei abdominalen Aortenaneurysmen prognostizieren erhöhte Plasma-MMP-8-Spiegel die Expansion und das Rupturrisiko [37]. Diabetes mellitus Typ 2 steht in einer bidirektionalen Beziehung zur Parodontitis und führt über chronische Hyperglykämie zu erhöhter systemischer MMP-8-Freisetzung. Chronische Nierenerkrankungen und dialyseassoziierte Inflammationszustände tragen ebenfalls zur systemischen MMP-8-Last bei [36]. Rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis mit synovialer MMP-8-Freisetzung wurden kürzlich auch im Speichel nachgewiesen [38]. Im Sinne der oralen Führungsposition ist die Stufe 2 jedoch nicht als reine Einbahnstraße zu verstehen: Die orale MMP-8-Flut speist ihrerseits den systemischen Kreislauf. Marcaccini et al. wiesen nach, dass Parodontaltherapie den zirkulierenden Plasma-MMP-8-Spiegel um 35% senkt [41]. Ein erheblicher Anteil dessen, was als Stufe-2-Signal im Speichel gelesen wird, kann somit oral-dirigiert sein – das Henne-Ei-Prinzip der MMP-8-Achse.

3.3 Stufe 3 – Tertiäre Ableitung

Die dritte Stufe beschreibt indirekte systemische Effekte, bei denen MMP-8 nicht primär als Destruktionsenzym wirkt, sondern als Mediatoren-Prozessor. MMP-8 spaltet zahlreiche Chemokine und Zytokine – darunter IL-8, TNFalpha, CXCL5 und CCL3 – und moduliert dadurch die systemische Inflamationsantwort [34]. Diese Prozessierungsfunktion verbindet MMP-8 mit Organsystemen, die selbst keine MMP-8-Quelle darstellen, aber durch MMP-8-prozessierte Mediatoren beeinflusst werden. In der Leber trägt MMP-8 zum Kollagen-Remodeling bei Fibrose und Zirrhose bei [25]. In der Lunge beteiligt sich MMP-8 am Kollagenabbau bei COPD und schwerem Asthma [25]. Im Gehirn beeinflusst MMP-8 die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und spielt eine Rolle bei neuroinflammatorischen Kaskaden, die bei Alzheimer-Demenz

beschrieben werden [30]. Diese tertiäre Ebene macht deutlich, dass MMP-8 weit mehr ist als ein lokaler Destruktionsmarker – es ist ein systemischer Inflammations-Mediator mit Fernwirkung. Auch hier greift die orale Führungsposition: Hajishengallis und Chavakis zeigten 2021 in Nature Reviews Immunology, dass chronische Parodontitis über Bakteriämie und systemische Zytokin-Kaskaden hämatopoietische Vorläufer im Knochenmark reprogrammiert – ein als trained immunity bezeichneter Mechanismus, der die systemische Inflammationsbereitschaft dauerhaft hochreguliert [43]. Die orale Inflammation dirigiert damit nicht nur die akute MMP-8-Last, sondern prägt das Immunsystem langfristig in Richtung einer erhöhten tertiären MMP-8-Prozessierung.

3.4 Stufe 4 – Hormetische Ableitung

Die hormetische Dimension stellt die klinisch anspruchsvollste Interpretationsebene dar und begründet zugleich den innovativsten Aspekt des vorliegenden Modells. Im Sinne der Hormesis-Forschung – an der die NAM-Zahnheilkunde durch die Mitautorenschaft bei Calabrese, Osakabe et al. beteiligt ist [2, 45] – kann MMP-8 kontextabhängig sowohl destruktiv als auch protektiv wirken.

Im destruktiven Kontext repräsentieren persistierend erhöhte MMP-8-Spiegel bei unkontrollierter parodontaler Inflammation, progredienter Atherosklerose oder aktiver rheumatoider Arthritis pathologische Kollagenase-2-Aktivität [27, 33]. Hier gilt die bekannte Regel: mehr MMP-8 gleich mehr Destruktion.

Im protektiven Kontext kehrt sich diese Logik um. Beim Mammakarzinom wirkt MMP-8 tumorsuppressiv. Gutierrez-Fernandez et al. zeigten 2008, dass MMP-8-Knockout-Mäuse signifikant mehr Hauttumoren und Brusttumoren entwickeln als Wildtyp-Tiere [9]. Hohe MMP-8-Expression korreliert mit weniger Lymphknotenmetastasen und besserer Prognose. MMP-8 spaltet Decorin von der extrazellulären Matrix, was Anti-Tumor-Signalwege aktiviert und die TGF-beta-vermittelte epithelialmesenchymale Transition hemmt [9]. Tumoren mit epigenetischem MMP-8-Silencing durch Promotor-Hypermethylierung zeigen aggressiveres Verhalten. Ähnliche protektive Effekte finden sich beim Melanom [4, 26]. Dieser hormetische Substrat-Switch – identisches Enzym, kontextabhängig gegenläufige Wirkung – erfordert ein differenziertes Interpretationsschema, das über einfache Schwellenwert-Logik hinausgeht und im hormetischen Differentialschema (Kapitel 7) operationalisiert wird.

Das Vier-Stufen-Ableitungsmodell

Hierarchische Interpretation des Speichel-aMMP-8



Abbildung 2: Das Vier-Stufen-Ableitungsmodell – Hierarchische Interpretation des Speichel-aMMP-8

4. AMMP-8 UND MAMMAKARZINOM: DER DECORIN-PATHWAY

Die Rolle von MMP-8 beim Mammakarzinom verdient eine ausführliche Darstellung, da sie das hormetische Prinzip exemplarisch illustriert und unmittelbare klinische Konsequenzen für die NAM-Zahnheilkunde hat. Die Geschichte beginnt mit einem Paradox: Während MMPs generell als Tumorförderer gelten – sie degradieren die extrazelluläre Matrix, erleichtern Invasion und Metastasierung –, wirkt ausgerechnet MMP-8 gegenläufig [4, 14, 26].

Den Mechanismus liefert der Decorin-Pathway. Decorin ist ein kleines leucinreiches Proteoglykan, das in der extrazellulären Matrix an Kollagenfibrillen gebunden vorliegt. In seiner gebundenen Form ist Decorin biologisch inaktiv. MMP-8 spaltet Decorin von der Kollagenmatrix und setzt es frei [9]. Freigesetztes Decorin zeigt eine breite Anti-Tumor-Wirkung: Es bindet an den EGF-Rezeptor und hemmt die Proliferationssignale, es antagonisiert die TGF- β -vermittelte epithelial-mesenchymale Transition (EMT), die eine Voraussetzung für Invasion und Metastasierung darstellt, und es fördert die p21-vermittelte Zellzyklusarretierung [4, 9]. Damit wirkt MMP-8 über den Decorin-Pathway als endogener Tumorsuppressor.

Klinische Studien bestätigen diesen Mechanismus auf Patientenebene: Brusttumoren mit hoher MMP-8-Expression weisen häufiger einen NO-Status (keine Lymphknotenmetastasen) auf, zeigen niedrigeres histologisches Grading und sind mit längerem krankheitsfreiem Überleben assoziiert. Umgekehrt korreliert der Verlust der MMP-8-Expression – durch Promotor-Hypermethylierung oder somatische Mutation des MMP-8-Gens – mit aggressiverem Phänotyp, höherer Metastasierungsrate und schlechterer Prognose [14].

Der Decorin-Pathway

Hormetischer Substrat-Switch: MMP-8 als tumorsuppressiver Faktor

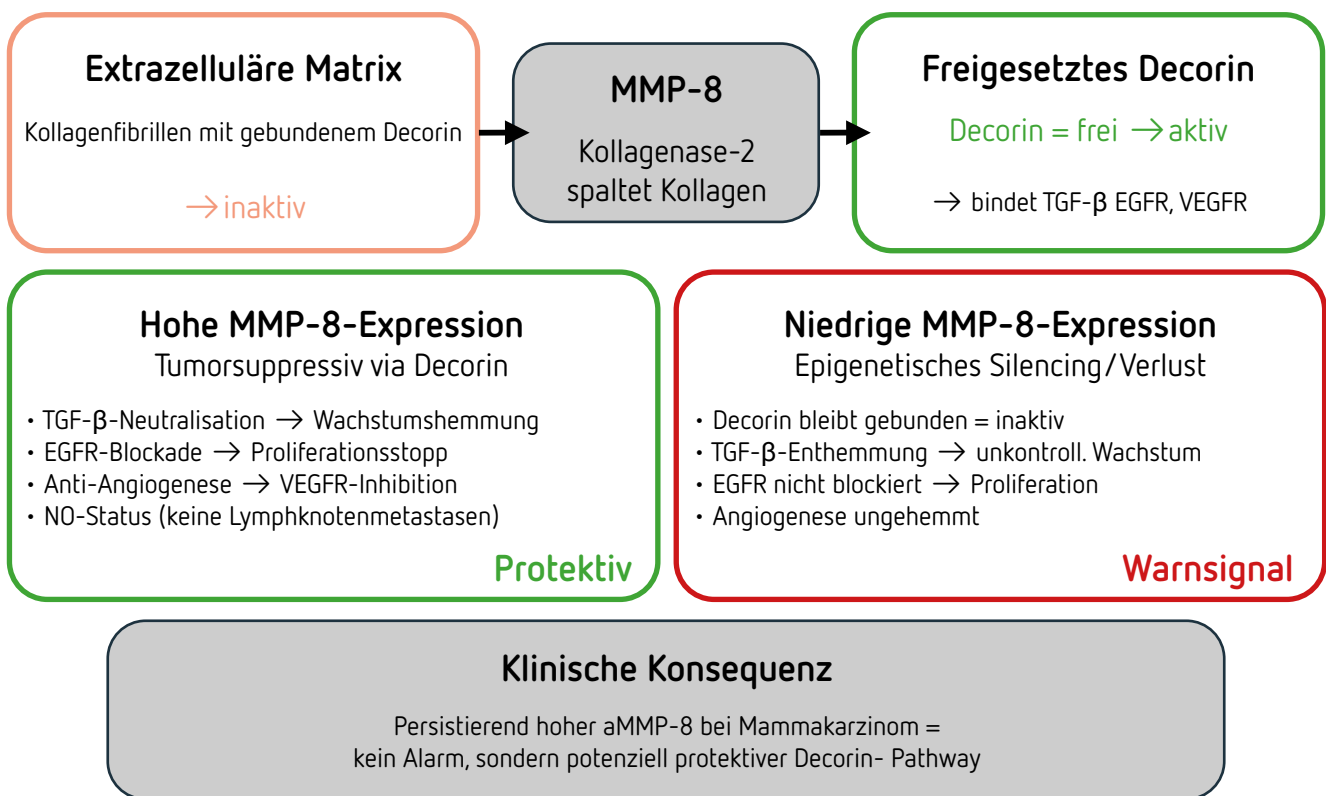


Abbildung 7: Der Decorin-Pathway – Hormetischer Substrat-Switch: MMP-8 als tumorsuppressiver Faktor beim Mammakarzinom

Die folgende Tabelle fasst die klinische Interpretation zusammen:

aMMP-8-Spiegel	Biologische Bedeutung	Klinische Implikation	Prognose
HOCH	Aktiver Decorin-Pathway, tumorsuppressive Kollagenase-2-Wirkung	Weniger Lymphknotenmetastasen, niedrigeres Grading	PROTEKTIV
NIEDRIG	Epigenetisches Silencing, Decorin-Verlust, TGF-beta-Enthemmung	Aggressiverer Phänotyp, höhere Metastasierungsrate	WARNSIGNAL

Tabelle: aMMP-8 und Mammakarzinom – Klinische Interpretation

Für die orale Medizin ergibt sich daraus eine kontraintuitive aber wichtige Konsequenz: Ein persistierend hoher aMMP-8-Wert bei einer Patientin mit Mammakarzinom in der Anamnese ist nicht per se beunruhigend – im Gegenteil, der hohe Wert kann Ausdruck einer protektiven Kollagenase-2-Aktivität sein. Die klinische Entscheidung hängt vom Gesamtkontext ab, der im hormetischen Differentialschema (Kapitel 7) systematisiert wird. Erst wenn gleichzeitig keine orale Entzündungsquelle vorliegt und systemische Inflammationsmarker (CRP, IL-6) ebenfalls erhöht sind, wäre eine erweiterte Diagnostik indiziert.

5. ORGAN-RISIKOMATRIX: 38 ASSOZIATIONEN IN 15 KÖRPERBEREICHEN

Die systematische Literaturrecherche identifizierte 38 Assoziationen zwischen aMMP-8 und Erkrankungen in 15 Körperbereichen. Diese Breite stützt die Rolle von MMP-8 als systemischer Kollagenase-2-Integrator. Kollagen Typ I – das primäre Substrat von MMP-8 – findet sich in nahezu allen Organsystemen, und entsprechend breit ist das Spektrum der Assoziationen.

Die Mundhöhle stellt erwartungsgemäß den am besten dokumentierten Bereich dar, mit starker Evidenz für Parodontitis und Periimplantitis. Die Breite der extraoralen Assoziationen fällt auf: Das kardiovaskuläre System mit Atherosklerose, akutem Koronarsyndrom und Aortenaneurysma; der metabolische Bereich mit Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom; das muskuloskeletale System mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis; die Schwangerschaftskomplikationen einschließlich Frühgeburt und Präeklampsie; so-

wie die onkologischen Assoziationen bei Mamma, Melanom, kolorektalem und hepatozellulären Karzinom. Die neurologische Dimension mit Alzheimer-Demenz und Neuroinflammation repräsentiert ein besonders junges Forschungsfeld, das die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranken-Integrität für MMP-8-vermittelte Prozesse zeigt.

Die folgende Tabelle ordnet alle identifizierten Assoziationen nach anatomischen Kompartimenten. Für jeden Bereich werden die Ableitungsstufe (1-4), der Evidenzgrad (+, ++, +++) und die zugehörigen Referenzen angegeben.

Körperbereich	Assoziation	Stufe	Evidenz	Referenz
Mundhöhle	Parodontitis (aktiv)	1	+++	[18,31,32]
	Periimplantitis	1	+++	[32]
	Gingivitis	1	++	[9]
	Pulpitis / Periapikale Läsionen	1	++	[39]
	Orale Karzinome	1	++	[17]
	Ostitis / Osteomyelitis	1	+	[10]
Herz-Kreislauf	Atherosklerose	2	+++	[33,37]
	Akutes Koronarsyndrom	2	+++	[37]
	Aortenaneurysma	2	++	[41]
	Periphere AVK	2	+	[33]
Metabolisch	Diabetes mellitus Typ 2	2	+++	[27]
	Metabolisches Syndrom	2	++	[26]
	Adipositas	2	+	[27]
Niere	Chronische Nierenerkrankung	2	++	[40]
	Dialyse-assoziierte Inflammation	2	+	[40]
Leber	Hepatische Fibrose	3	++	[29]
	NAFLD / NASH	3	+	[29]
Gelenke	Rheumatoide Arthritis	2	+++	[42]
	Osteoarthritis	2	++	[42]
	Kiefergelenk (TMJ)	1/2	+	[42]

Lunge	COPD	3	++	[29]
	Asthma (schwer)	3	+	[29]
Gehirn	Alzheimer-Demenz	3	++	[34]
	Neuroinflammation	3	+	[34]
	BHS-Integritätsverlust	3	+	[34]
Mamma	Mammakarzinom (protektiv!)	4	+++	[5,8,12]
	MMP-8-Verlust = aggressiv	4	++	[8,12]
Haut	Melanom (protektiv!)	4	++	[6,30]
	Psoriasis-Arthritis	2	+	[29]
Gastrointestinal	Kolorektales Karzinom	2/3	++	[17]
	Hepatozelluläres Karzinom	3	+	[29]
Schwangerschaft	Frühgeburt / PPRM	2	+++	[14]
	Gestationsdiabetes	2	+	[27]
	Präeklampsie	2	+	[14]
Wirbelsäule	Bandscheibendegeneration	3	+	[29]
Gefäße	Vaskulitis	2/3	+	[33]
Immunsystem	Zytokin-Dysregulation	3	++	[38]
	Chronische Low-grade-Inflammation	2/3	++	[23]

+++ starke Evidenz, ++ moderate Evidenz, + erste Hinweise. Stufe 1 = direkt oral, Stufe 2 = indirekt systemisch, Stufe 3 = tertiär, Stufe 4 = hormetisch.

Tabelle 1: Organ-Risikomatrix – aMMP-8-assoziierte Erkrankungen und Risikobereiche

Die Tabelle zeigt zwei wesentliche Punkte: Erstens reicht das Spektrum der aMMP-8-Assoziationen weit über das orale Kompartiment hinaus und deckt nahezu alle relevanten medizinischen Fachdisziplinen ab. Zweitens zeigt die Zuordnung zu den vier Ableitungsstufen, dass die klinische Interpretation des aMMP-8-Werts einer systematischen Differenzierung bedarf. Ein erhöhter Wert bei einem Patienten mit bekannter rheumatoider Arthritis und gleichzeitiger Parodontitis hat eine andere Bedeutung als derselbe Wert bei einem parodontal sanierten Patienten ohne systemische Vorerkrankungen.

Organ-Risikomatrix

aMMP-8-assoziierte Erkrankungen nach Ableitungsstufe

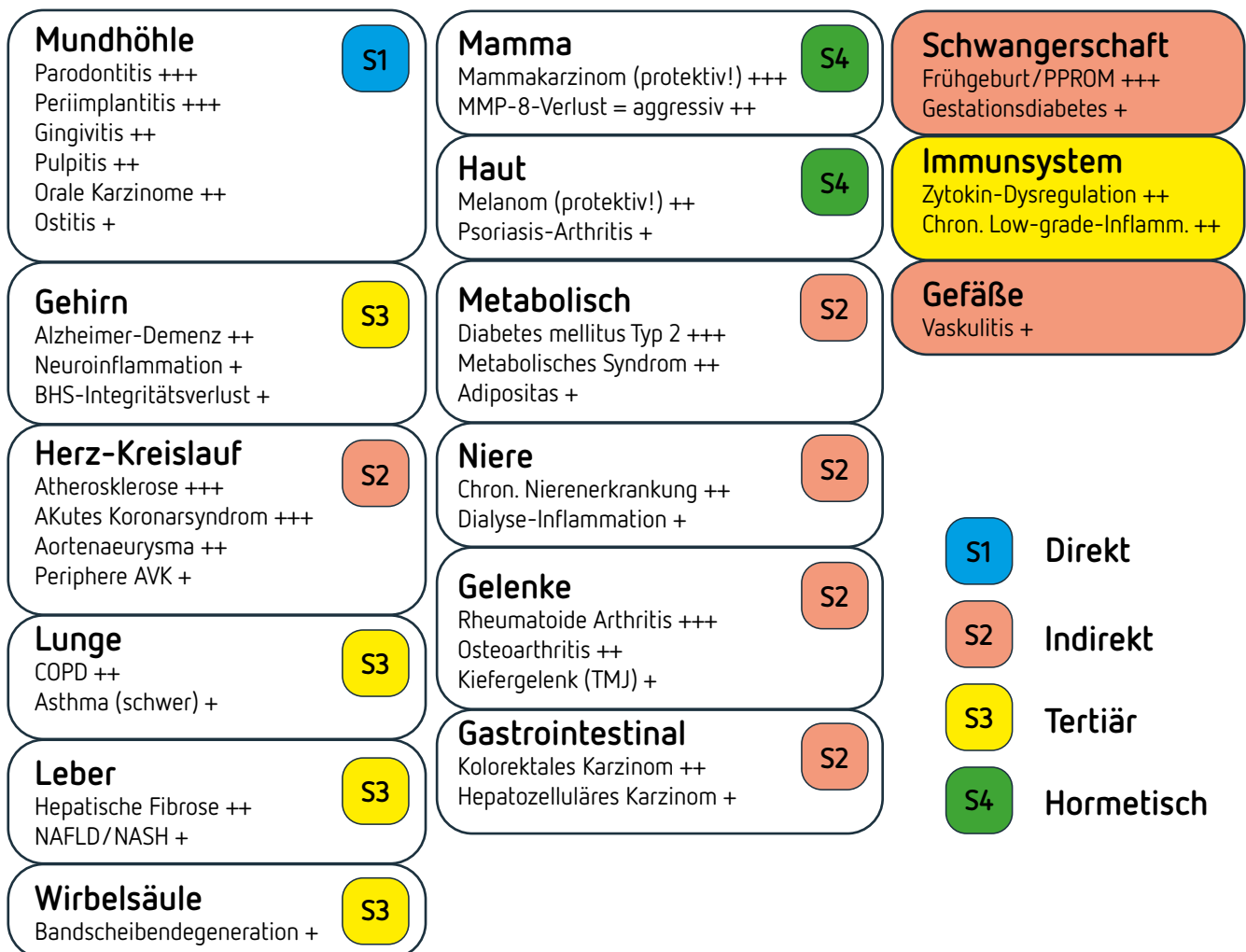


Abbildung 3: Organ-Risikomatrix – 38 aMMP-8-assoziierte Erkrankungen in 15 Körperbereichen

6. KLINISCHER STUFENDIAGNOSTIK-ALGORITHMUS

Der klinische Alltag erfordert ein strukturiertes Vorgehen bei der Interpretation persistierend erhöhter aMMP-8-Werte. Persistierend meint hier: nach adäquater parodontaler Therapie bleibt der aMMP-8-Wert erhöht. In dieser Situation stellt sich die Frage: Woher kommt die restliche Kollagenase-2-Aktivität?

Der folgende Stufendiagnostik-Algorithmus folgt dem Prinzip der diagnostischen Eskalation: Zunächst oral ausschließen, dann systemisch aufarbeiten. Jede Stufe erweitert den diagnostischen Horizont und erhöht die Sensitivität für nicht-orale MMP-8-Quellen. Die Stufen bauen aufeinander auf, sind jedoch nicht als starre Sequenz zu verstehen – bei offensichtlichen Befunden in Stufe 1 erübrigt sich die Eskalation zu höheren Stufen. Im Licht der oralen Führungsposition gewinnt der Algorithmus eine zusätzliche Dimension: Die orale Therapie in Stufe 1 ist nicht nur diagnostische Voraussetzung für die Eskalation, sondern therapeutischer Hebel. Durch Reduktion der oralen MMP-8-Last (Parodontaltherapie, Ostitisbehandlung, Periimplantitis-Sanierung, Pulpitis) wird der Feedforward-Loop unterbrochen und die systemische Kollagenase-Belastung messbar gesenkt [41]. Erst der nach adäquater oraler Therapie persistierend erhöhte aMMP-8-Wert zeigt eine genuin systemische Quelle an.

Stufe 0 dient der Baseline-Dokumentation vor Therapiebeginn und schafft den Referenzwert, gegen den spätere Kontrollen verglichen werden. Stufe 1 umfasst die orale Re-Evaluation: Bestehen verborgene PANester, eine persistierende Periimplantitis, Residualinfektionen oder eine Ostitis, die klinisch und röntgenologisch übersehen wurden? Stufe 2 weitet den Blick auf metabolische Komorbiditäten: Diabetes, chronische Nierenerkrankung und metabolisches Syndrom wirken als bidirektionale Verstärker der parodontalen Inflammation und erhöhen gleichzeitig die systemische MMP-8-Last. Stufe 3 eskaliert in drei Unterebenen: erweitertes Inflammationspanel (3a), organspezifische Diagnostik (3b) und – bei persistierend unerklärter systemischer Inflammation – Tumorscreening (3c).

Stufe	Bezeichnung	Diagnostik	Aktion
0	Baseline	aMMP-8 vor PA-Therapie bestimmen	Dokumentation, Referenzwert
1	Orale Re-Evaluation	PA-Status, BOP, CAL, Röntgen: verborgene PA-Nester, Ostitis, Pulpitis, Periimplantitis, Residualinfektionen	Nachbehandlung identifizierter Läsionen
2	Metabolisches Screening	HbA1c, Nüchtern glukose, Nierenwerte (eGFR, Kreatinin), CRP quantitativ, Lipidprofil	Diabetes, CKD, metabolisches Syndrom als bidirektionale Verstärker identifizieren
3a	Erweitertes Inflammationspanel	IL-6, IL-8, CRP quantitativ, Serum-MMP-8, Ferritin, BSG	Systemische Inflammation ohne orale Erklärung identifizieren
3b	Organspezifische Diagnostik	Leberwerte (GOT, GPT, GGT), Lungenfunktion, Gelenkstatus, kardiovaskuläre Diagnostik (Echokardiographie, Carotis-Duplex)	Organspezifische MMP-8-Quellen identifizieren
3c	Tumorscreening	Koloskopie, Abdomen-Sonografie, gynäkologische Vorsorge, Hautscreening	Bei persistierend unerklärter systemischer Inflammation
!	WARNSIGNAL	aMMP-8 persistierend hoch PLUS CRP/IL-6 erhöht PLUS Stufe 1+2 unauffällig	Weiterleitung an internistische Abklärung zwingend

Tabelle 2: Stufendiagnostik-Algorithmus bei persistierend erhöhtem aMMP-8

Das Warnsignal am Ende des Algorithmus verdient besondere Betonung: Wenn aMMP-8 nach adäquater parodontaler Therapie persistierend erhöht bleibt, die orale Re-Evaluation unauffällig ist und gleichzeitig systemische Inflammationsmarker (CRP, IL-6) erhöht sind, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine nicht-orale, systemische MMP-8-Quelle vor. Die orale Führungsposition verleiht diesem Warnsignal zusätzliches Gewicht: Da die orale Therapie den systemischen MMP-8-Spiegel nachweislich um bis zu 35% senkt [41], bedeutet ein persistierend erhöhter Wert nach Therapie, dass die verbleibende systemische Last genuin extraoral generiert wird. In dieser Konstellation übernimmt der Zahnarzt eine erweiterte Rolle – er hat durch die orale Therapie den Feedforward-Loop unterbrochen und damit die systemische Quelle demaskiert. Die Weiterleitung an die internistische Abklärung ist nicht optional, sondern zwingend. Der aMMP-8-Test wird so zum Screening-Instrument der Mouth-Brain-Body-Connection.

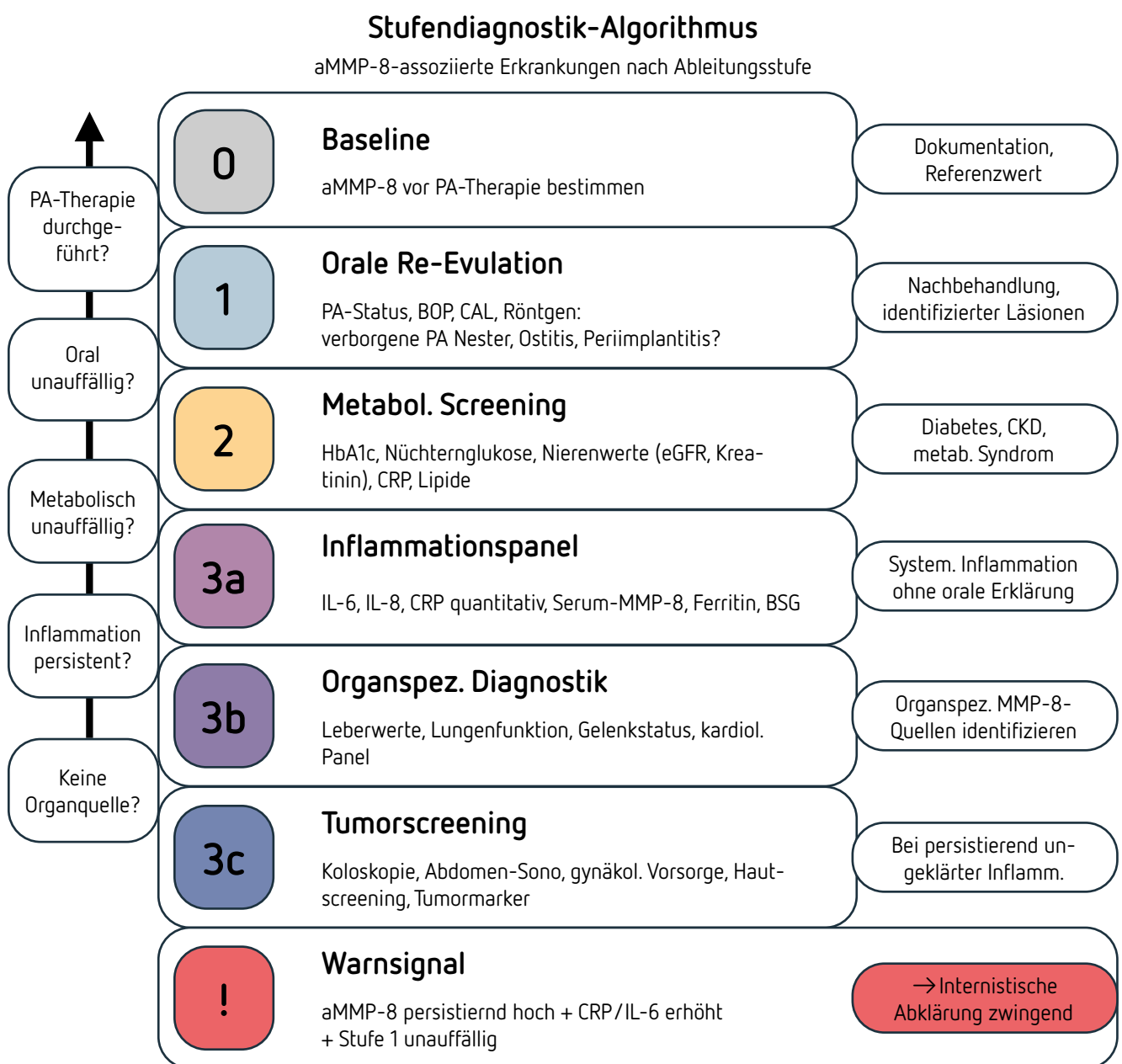


Abbildung 4: Stufendiagnostik-Algorithmus bei persistierend erhöhtem aMMP-8 nach adäquater Parodontaltherapie

7. HORMETISCHES DIFFERENTIAL-SCHEMA

Die hormetische Dimension der MMP-8-Interpretation erfordert ein eigenständiges Differentialschema. Der Begriff Hormesis beschreibt ein biphasisches Dosis-Wirkungs-Phänomen, bei dem niedrige Dosen eines Agens stimulierend und hohe Dosen hemmend wirken – oder umgekehrt [2, 45]. Für MMP-8 zeigt sich dieser hormetische Effekt nicht als klassische Dosis-Wirkungs-Kurve, sondern als kontextabhängiger Substrat-Switch: Dasselbe Enzym mit derselben katalytischen Aktivität wirkt in einem Kontext destruktiv und in einem anderen protektiv.

Diese Ambivalenz stellt die klinische Interpretation vor eine Herausforderung, die mit einfacher Schwellenwert-Logik nicht zu bewältigen ist. Fünf klinische Konstellationen (A bis E) werden unterschieden, die den gesamten Interpretationsraum abdecken:

Konstellation A repräsentiert den klassischen Fall: aktive Parodontitis als orale Quelle bei niedriger systemischer Inflammation. Hier gilt die konventionelle Regel – parodontale Therapie senkt den aMMP-8-Wert. Konstellation B beschreibt die systemische Quelle: aMMP-8 bleibt nach PA-Therapie hoch, weil die Kollagenase-2 aus einem extraoralen Kompartiment stammt. Hier greift der Stufendiagnostik-Algorithmus. Konstellation C ist der hormetische Kern: hoher aMMP-8-Wert ohne orale Quelle und ohne systemische Inflammation – hier kann der hohe Wert Ausdruck einer protektiven Funktion sein, wie beim Mammakarzinom oder Melanom. Konstellation D – niedriger aMMP-8 bei aktiver PA – weist auf eine mögliche neutrophile Dysfunktion oder MMP-8-Suppression hin. Konstellation E schließlich ist die bedrohlichste: niedriger aMMP-8 bei hoher systemischer Inflammation kann ein epigenetisches MMP-8-Silencing bei aggressivem Tumor anzeigen.

	aMMP-8	Orale Quelle	System. Inflamm.	Interpretation	Konsequenz
A	Hoch	Ja (PA aktiv)	Niedrig/normal	Klassisch parodontal	PA-Therapie, Monitoring
B	Hoch	Nein (PA therapiert)	Hoch (CRP, IL-6 erh.)	Systemische Quelle	Stufendiagnostik 2-3c
C	Hoch	Nein	Niedrig	Hormetisch protektiv	Kein Alarm – Monitoring
D	Niedrig	Ja (PA aktiv)	Niedrig	Neutrophile Dysfunktion	Immunolog. Abklärung
E	Niedrig	Nein	Hoch	MMP-8-Silencing möglich	Onkolog. Wachsamkeit

Tabelle 3: Hormetisches Differentialschema – Konstellationen A bis E

Die klinische Relevanz des Schemas liegt in der Umkehrung der intuitiven Bewertung: Nicht immer ist ein hoher Wert schlecht und ein niedriger gut. Konstellation C lehrt, dass ein hoher aMMP-8-Wert bei einer Patientin mit Mammakarzinom-Anamnese eher beruhigend ist – der protektive Decorin-Pathway ist aktiv. Konstellation E hingegen warnt: Ein niedriger aMMP-8-Wert bei gleichzeitig systemischer Inflammation ist kein Zeichen der Gesundheit, sondern möglicherweise ein Zeichen des tumoralen MMP-8-Silencings – der Tumorsuppressor ist ausgeschaltet. Diese Konstellation erfordert erhöhte onkologische Wachsamkeit und sollte den behandelnden Zahnarzt veranlassen, die interdisziplinäre Abklärung aktiv einzuleiten.

Hormetisches Differentialschema

Fünf klinische Konstellationen zur aMMP-8-Interpretation

	aMMP-8	Orale Quelle	System. Inflamm.	Interpretation	Handlung
A	Hoch ↑↑	JA (PA aktiv)	Niedrig/ Normal	Klassisch parodontal	PA-Therapie Monitoring BEHADELN
B	Hoch ↑↑	Nein (PA therap.)	Hoch (CRP/IL-6 ↑)	Systemische Quelle	Stufendiagn. 2-3c AUFARBEITEN
C	Hoch ↑↑	Nein	Niedrig	Hormetisch protektiv!	Kein Alarm Monitoring PROTEKTIV
D	Niedrig ↓↓	JA (PA aktiv)	Niedrig	Neutrophile Dysfunktion	Immunolog. Abklärung ABKLÄREN
E	Niedrig ↓↓	Nein	Hoch	MMP-8-Silencing möglich	Onkolog. Wachsamkeit WARNSIGNAL
Nicht immer ist ein hoher Wert schlecht und ein niedriger gut! C: hoher aMMP-8 bei Mammakarzinom = protektiv E: niedriger aMMP-8 + Inflammation = Warnsignal					

Abbildung 5: Hormetisches Differentialschema – Fünf klinische Konstellationen (A–E) zur aMMP-8-Interpretation

8. INTEGRATION IN DIE NAM-SYSTEMATIK

Die klinische Umsetzung des aMMP-8-Biomarkers über die Systematik der NAM-ZahnHeilkunde [7, 44] erfolgt über alle drei Säulen und belegt damit den systemischen Charakter des NAM-Ansatzes. Die NAM-Zahnheilkunde –begründet auf Neurobiologie, Anatomie und Metabolismus – versteht die Mundhöhle nicht als isoliertes Kompartiment, sondern als integralen Bestandteil eines körperweiten Netzwerks. Der aMMP-8-Biomarker repräsentiert diesen Netzwerkgedanken in idealer Weise. Die orale Führungsposition erweitert dieses Verständnis: Die Mundhöhle ist nicht nur Teil des Netzwerks, sondern dessen Epizentrum – sie steuert über die quantitativ dominante orale MMP-8-Produktion die systemische Kollagenase-Aktivität aktiv.

Säule 1 – Toxifikation: Der Neologismus Toxifikation beschreibt die kumulative Belastung durch anthropogene dentale Artefakte [7]. Galvanische Elemente zwischen unedlen und edlen Metalllegierungen, Korrosionsprodukte, Kunststoff-Degradationsmetabolite und Zementrückstände können lokale Entzündungsreaktionen auslösen, die zur MMP-8-Freisetzung führen. Darüber hinaus können toxische Expositionen die systemische Inflamationslast erhöhen und damit auch die über den plasmaabgeleiteten Anteil im Speichel messbare MMP-8-Konzentration steigern. Die Toxifikation-Säule erklärt somit einen Teil der aMMP-8-Varianz, der weder durch parodontale Pathologie noch durch systemische Erkrankungen vollständig erfasst wird.

Säule 2 – Silent Inflammation: aMMP-8 repräsentiert die Leitkollagenase der Silent Inflammation. Gingivitis, Parodontitis, Periimplantitis, Ostitis und apikale Parodontitis führen zur Zytokin- und Interleukin-Freisetzung mit multiplen systemischen Effekten: erhöhte CRP-Spiegel, endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz, verstärkte atherosklerotische Progression [20]. Der Speichel-aMMP-8-Wert integriert orale und systemische Inflamationsquellen und wird damit zum Screening-Instrument der Mouth-Brain-Body-Connection. In dieser Säule findet das Vier-Stufen-Ableitungsmodell seine primäre Verankerung.

Säule 3 – Dynamische Funktion: Dysfunktionale Belastungen – Bruxismus, craniomandibuläre Dysfunktion, okklusale Interferenzen, traumatische Okklusionsverhältnisse – führen über mechanische Überbelastung parodontaler Strukturen zu lokaler MMP-8-Freisetzung. Parodontale Ligamente unter chronischer mechanischer Überbelastung zeigen eine erhöhte Kollagenase-Aktivität als Ausdruck des beschleunigten Gewebeumbaus. Die dynamische Funktionskomponente trägt damit zur Gesamt-aMMP-8-Last bei und erklärt, warum manche Patienten trotz adäquater parodontaler Therapie und fehlender systemischer Komorbiditäten persistierend erhöhte Werte aufweisen.

Die Kombination der drei Säulen erklärt, warum ein persistierend erhöhter aMMP-8-Wert häufig multifaktorielle Ursachen hat und die isolierte Betrachtung einzelner Erkrankungen zu kurz greift. Der orale Mediziner, der alle drei Säulen systematisch abarbeitet, erreicht eine diagnostische Tiefe, die über die konventionelle parodontale Diagnostik weit hinausgeht. Die orale Führungsposition verleiht dieser Rolle eine neue Qualität: Durch die adäquate Behandlung der oralen MMP-8-Quellen in allen drei Säulen – Elimination toxischer Artefakte (Säule 1), Therapie der Silent Inflammation (Säule 2), Korrektur dysfunktionaler Belastungen (Säule 3) – wird der Feedforward-Loop systematisch unterbrochen. Der NAM-Zahnarzt wird damit vom diagnostischen Erkennen zum therapeutischen Regulator der systemischen Kollagenase-Aktivität.

NAM-Systematik-Synthese

Klinische Umsetzung des aMMP-8-Biomarkers über die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde

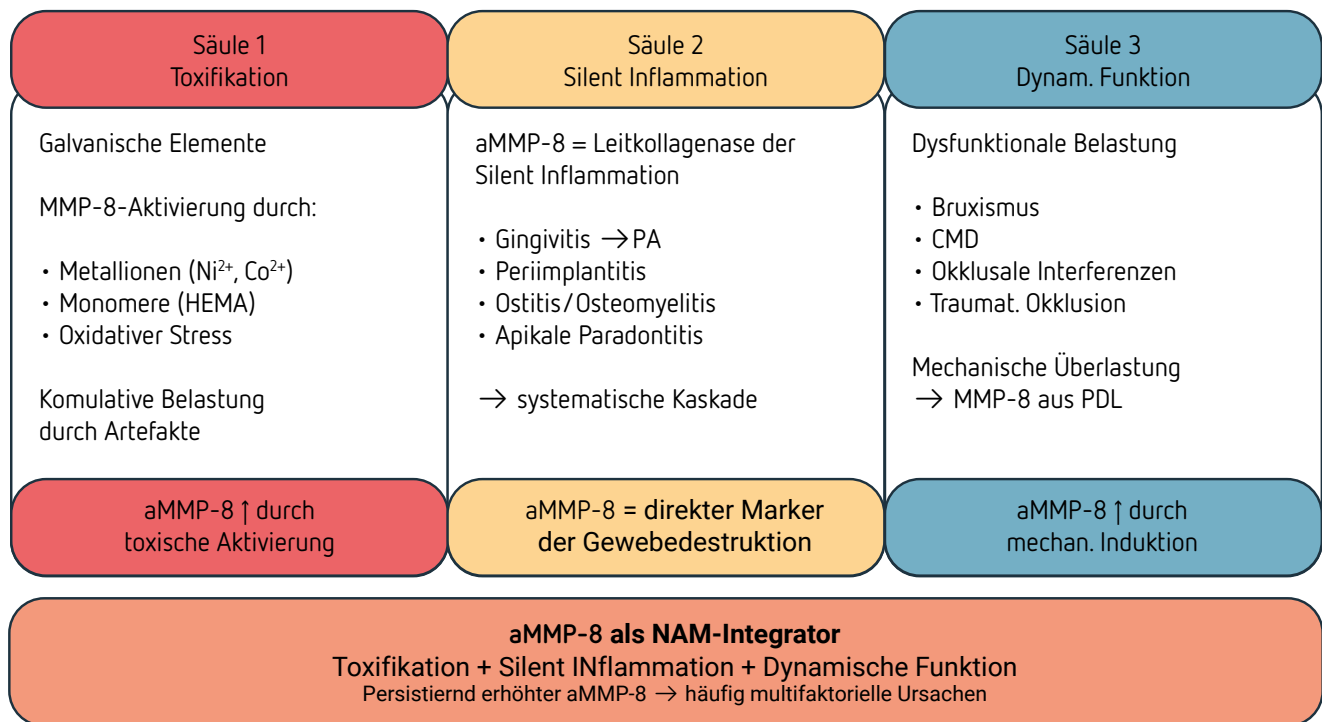


Abbildung 6: NAM-Systematik-Synthese – Integration des aMMP-8-Biomarkers in die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde

9. DISKUSSION

Das vorgeschlagene Vier-Stufen-Ableitungsmodell erweitert die klinische Interpretation des Speichel-aMMP-8 erheblich. Der konzeptuelle Fortschritt liegt in zwei Erkenntnissen: Erstens liefert Speichel über seinen plasmaabgeleiteten Anteil ein systemisches Integrationssignal – nicht nur ein orales Lokalsignal [3, 5, 19]. Zweitens – und dies geht über die bisherige Literatur hinaus – dirigiert die Mundhöhle die systemische MMP-8-Last aktiv. Die Evidenz für diese orale Führungsposition ist robust: Marcaccini et al. zeigten 2009, dass nicht-chirurgische Parodontaltherapie den Plasma-MMP-8-Spiegel um 35% senkt [41]. Oeztuerk et al. wiesen 2017 nach, dass Speichel-aMMP-8 und Parodontitis-Schwere signifikante dosisabhängige Prädiktoren des Serum-aMMP-8 darstellen [42]. Hajishengallis und Chavakis beschrieben 2021 den Mechanismus der trained immunity: Chronische Parodontitis reprogrammiert hämatopoietische Vorläufer im Knochenmark und erhöht die systemische Inflammationsbereitschaft dauerhaft [43]. Diese Befunde wandeln das Vier-Stufen-Modell von einer linearen Eskalationsleiter zu einem zirkulären System mit oralem Epizentrum.

Die hormetische Dimension (Stufe 4) stellt die bisherige Schwellenwert-Logik grundsätzlich in Frage. In der konventionellen parodontalen Diagnostik gilt: aMMP-8 hoch gleich aktive Destruktion gleich Therapiebedarf. Beim Mammakarzinom und Melanom kehrt sich diese Bewertung um: Hohe MMP-8-Expression ist protektiv, während MMP-8-Verlust den aggressiveren Phänotyp markiert [4, 9, 26]. Dieses Erkenntnis hat unmittelbare Konsequenzen für die klinische Kommunikation. Eine Patientin mit Mammakarzinom-Anamnese, der man mitteilt, ihr Kollagenase-Wert sei erhöht, wird verständlicherweise beunruhigt sein. Die Aufklärung, dass in ihrem spezifischen Kontext der hohe Wert eher protektiv wirkt, erfordert ein differenziertes Gespräch, das durch das hormetische Differentialschema strukturiert werden kann.

Der Stufendiagnostik-Algorithmus bietet erstmals ein strukturiertes klinisches Vorgehen bei persistierend erhöhtem aMMP-8 nach adäquater Parodontaltherapie. Bisherige Empfehlungen beschränkten sich auf die orale Re-Evaluation [28]. Die Erweiterung um metabolisches Screening, Inflammationspanel und organspezifische Diagnostik positioniert den oralen Mediziner als therapeutischen Regulator systemischer Erkrankungen im Sinne der Mouth-Brain-Body-Connection [7, 44]. Diese orale Führungsfunktion ist kein

Selbstzweck, sondern klinische Notwendigkeit: Da die orale Therapie den systemischen Feedforward-Loop unterbricht [41], ist die systematische Behandlung oraler MMP-8-Quellen gleichzeitig systemische Prävention. Die Marcaccini-Daten quantifizieren diesen Effekt: 35% weniger zirkulierendes MMP-8 nach Parodontaltherapie bedeuten 35% weniger Kollagenase-Aktivität an Gefäßwänden, Gelenken und Organen. Der orale Mediziner therapiert damit nicht nur das Parodont, sondern moduliert die systemische Inflamationslast.

Limitationen der vorliegenden Arbeit umfassen den narrativen Charakter des Reviews, das Fehlen prospektiver Validierungsstudien für den Stufendiagnostik-Algorithmus sowie die noch ungeklärte Frage der exakten Sensitivität und Spezifität des Speichel-aMMP-8 für nicht-orale Quellen. Die Korrelation zwischen Serum-MMP-8 und Speichel-MMP-8 ist belegt [19, 21], die quantitativen Schwellenwerte für die Differenzierung oraler von systemischen Quellen müssen jedoch in künftigen Studien ermittelt werden. Die orale Führungsposition stützt sich auf solide interventionelle Evidenz [41, 42, 43], bedarf jedoch der prospektiven Validierung im Kontext der NAM-Systematik – insbesondere die Frage, welcher Anteil des systemischen MMP-8-Spiegels oral und welcher genuin extraoral generiert wird, erfordert quantitative Studien mit simultaner Messung in Speichel, GCF und Serum.

Die hier vorgestellte Orale Kollagenase-Führungsachse stellt dabei nur eine von mehreren oralen Führungsachsen dar. Die orale Führungsposition umfasst als übergeordnetes Konzept die Gesamtheit der bidirektionalen Mund-System-Kaskaden: neben der Kollagenase-Achse (MMP-8) existieren u.a. die orale Zytokin-Führungsachse (IL-6, IL-8, TNF- α , CCL5/RANTES), die orale Metabol-Führungsachse (Glukose, Adipokine, Lipidmediatoren), die orale Neuro- Führungsachse (trigeminale Signaltransduktion, BHS-Integrität, Mouth-Brain-Body-Connection) sowie die orale Mikrobio-Führungsachse (Bakteriämie, LPS, orale Dysbiose). Jede dieser Achsen folgt dem Grundprinzip der oralen Führungsposition: Die Mundhöhle empfängt und treibt systemische Signale gleichzeitig. Die vollständige Systematik der oralen Führungsposition mit Zuordnung der Achsen zu den NAM-Säulen und den Ableitungsstufen wird an anderer Stelle dargelegt.

10. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Erstens: Speichel-aMMP-8 repräsentiert über seinen plasmaabgeleiteten Anteil ein systemisches Fenster zur gesamten Kollagenase-2-Aktivität des Körpers – nicht nur ein orales Lokalsignal. Diese Erkenntnis verändert die klinische Lesart des Biomarkers.

Zweitens: Das Vier-Stufen-Ableitungsmodell (direkt – indirekt – tertiär – hormetisch) strukturiert die klinische Interpretation und erweitert die bisherige Lesart um drei zusätzliche Dimensionen. Die orale Führungsposition wandelt das Modell von einer linearen Eskalationsleiter zu einem zirkulären System mit oralem Epizentrum: Die Stufen 2 und 3 werden bidirektional durch die orale MMP-8-Produktion angetrieben.

Drittens: Beim Mammakarzinom und Melanom zeigt sich ein hormetischer Substrat-Switch: Hohe MMP-8-Expression wirkt tumorsuppressiv über den Decorin-Pathway. Ein niedriger aMMP-8-Wert kann in diesem Kontext das eigentliche Warnsignal sein – nicht der hohe.

Viertens: 38 systemische Assoziationen in 15 Körperbereichen belegen die Breite der Mouth-Brain-Body-Connection. Die orale Führungsposition zeigt, dass viele dieser Assoziationen nicht nur korrelativ, sondern kausal oral mitdirigiert werden – die Mundhöhle als Epizentrum des systemischen MMP-8-Netzwerks.

Fünftens: Die Stufendiagnostik positioniert den oralen Mediziner als therapeutischen Regulator systemischer Erkrankungen. Durch orale Therapie wird der Feedforward-Loop unterbrochen (35% Plasma-MMP-8-Reduktion nach SRP [41]), durch den Algorithmus werden persistierend erhöhte Werte als genuin systemische Quellen demaskiert. Der Zahnarzt diagnostiziert und therapiert simultan.

Sechstens: Die klinische Umsetzung über alle drei NAM-Säulen (Toxifikation, Silent Inflammation, Dynamische Funktion) belegt den systemischen Charakter der NAM-Zahnheilkunde. Die orale Führungsposition verleiht der NAMSystematik eine neue therapeutische Dimension: Durch systematische Behandlung aller drei Säulen wird nicht nur die orale, sondern die systemische Kollagenase-Last gesenkt – der aMMP-8-Biomarker macht diesen Effekt messbar und validiert die NAM-Zahnheilkunde als systemische Prävention.

Siebentens: Die orale Führungsposition eröffnet eine Planetary-Health-Dimension. Die Toxifikation-Säule der NAMZahnheilkunde erfasst nicht nur patientenindividuelle Belastungen durch dentale Artefakte, sondern spiegelt zugleich die kumulative Exposition gegenüber anthropogenen Umwelttoxinen wider – Schwermetalle, Mikroplastik, Luftschadstoffe und endokrine Disruptoren gelangen über Inhalation, Ingestion und den systemischen Kreislauf in die Mundhöhle und modulieren dort die MMP-8-Achse. Speichel-aMMP-8 wird damit zum Grenzmarker zwischen Individual- und Umweltmedizin: Ein persistierend erhöhter Wert ohne orale oder systemische Erklärung (Stufe 3 des Ableitungsmodells) kann auf eine umweltbedingte Kollagenase-Aktivierung hinweisen. Umgekehrt belastet die konventionelle Zahnmedizin über Amalgamabrieb, Kunststoffdegradation und Abwasserkontamination die Umwelt mit bioaktiven Substanzen, die ihrerseits die systemische Inflamationslast erhöhen – ein iatrogener Feedforward-Loop im Planetary-Health-Maßstab. Die NAM-Zahnheilkunde mit ihrer systematischen Reduktion der Toxifikation bricht diesen Kreislauf an beiden Enden: weniger Noxenexposition für den Patienten, weniger Umweltkontamination durch die Praxis.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993;64(5 Suppl):474-484.
- [2, 45] Calabrese EJ, Osakabe N, et al., Fritsch T, et al. Hormesis defines limits of lifespan. *Ageing Res Rev.* 2023;91:102074.doi:10.1016/j.arr.2023.102074.
- [3] Christodoulides N, et al. Application of programmable bio-nano-chip system for the quantitative detection of drugs of abuse in oral fluids. *Drug Alcohol Depend.* 2015;153:306-313.
- [4] Decock J, et al. Matrix metalloproteinases: protective roles in cancer. *J Cell Mol Med.* 2011;15(6):1254-1265.
- [5] Desai PB, et al. Salivary biomarkers: A review. *JSM Dent.* 2016;4(2):1068.
- [6] Ertugrul AS, et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013;48(1):44-51.
- [7, 44] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde. *NAM-Journal* 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.
- [8] Giannobile WV, et al. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(10 Suppl):12S-14S.
- [9] Gutiérrez-Fernández A, et al. Matrix metalloproteinase-8 functions as a metastasis suppressor through modulation of tumor cell adhesion and invasion. *Cancer Res.* 2008;68(8):2755-2763.
- [10] Hager B, et al. Active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) as point-of-care biomarker. *Diagnostics.*

2020;10(4):214.

[11] Hernandez M, et al. Host-derived biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol* 2000. 2019;80(1):65-83.

[12] Heikkinen AM, et al. Pilot study on the genetic background of an active matrix metalloproteinase-8 test in Finnish adolescents. *J Periodontol*. 2017;88(5):464-472.

[13] Jepsen S, et al. Detection of clinical attachment loss in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2003;30:2-8.

[14] Kessenbrock K, et al. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010;141(1):52-67.

[15] Kiili M, et al. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):224-231.

[16] Kuula H, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun*. 2009;77(2):850-859.

[17] Leppilahti JM, et al. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels predict treatment outcome among smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(1):142-149.

[18] Mäntylä P, et al. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chairside monitoring of periodontitis. *J Periodontal Res*. 2003;38(4):436-439.

[19] Nicu EA, et al. Salivary and serum matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 levels in periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 2009;44(5):689-693.

[20] Noack B, et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001;72(9):1221-1227.

- [21] Öztürk VO, et al. Gingival crevicular fluid and serum levels of MMP-8 in periodontal health and disease. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(3):170-176.
- [22] Rathnayake N, et al. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(2):140-147.
- [23] Rathnayake N, et al. Salivary matrix metalloproteinase-8 as a biomarker for cardiovascular diseases. *Clin Exp Dent Res.* 2021;7(2):167-177.
- [24] Salminen A, et al. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2014;41(5):442-450.
- [25] Salo T, et al. Collagenases in periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2014;63(1):228-243.
- [26] Sandholm J, et al. The dual role of MMP-8 in cancer. *Biochimie.* 2015;107(Pt A):44-51.
- [27] Sorsa T, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006;38(5):306-321.
- [28] Sorsa T, et al. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):142-163.
- [29] Sorsa T, et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontology and cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2011;63(2):108-113.
- [30] Srinivas R, et al. Matrix metalloproteinases in Alzheimer disease. *Curr Mol Med.* 2014;14(3):438-456.
- [31] Teles R, et al. Salivary biomarkers of inflammation and immune activation in subjects with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009;36(8):659-666.

- [32] Tonetti MS, et al. Staging and grading of periodontitis. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S159-S172.
- [33] Tuomainen AM, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(12):2722-2728.
- [34] Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1375-1381.
- [35] Wahlgren J, et al. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root canal exudates. *Int Endod J*. 2002;35(11):897-904.
- [36] Wang HY, et al. Salivary biomarkers for renal diseases. *Front Med*. 2017;4:154.
- [37] Wilson WR, et al. Elevated plasma MMP-8 and MMP-9 predict abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg*. 2005;92(12):1487.
- [38] Yilmaz D, et al. Association between periodontal disease and osteoarthritis: salivary MMP-8 and interleukin-6 levels. *Oral Dis*. 2024;30(3):1660-1668.
- [39] Zhang Y, et al. Salivary biomarkers for clinical applications. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(4):245-259.
- [40] Zucker S, et al. Measurement of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in blood and tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;878:212-227.
- [41] Marcaccini AM, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1-2):117-122.
- [42] Oeztuerk VO, et al. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(5):367-373.

- [43] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(7):426-440.
- [44] Fritsch T. Der Mund als Ort der Heilung: Akute und chronische Erkrankungen ganzheitlich behandeln. Die revolutionäre NAMZahnheilkunde. München: Irisiana Verlag; 2016.
- [45] Calabrese V, Wenzel U, Piccoli T, Jacob U, Nicolosi L, Fazzolari G, Failla G, Fritsch T, Osakabe N, Calabrese EJ. Investigating hormesis, aging, and neurodegeneration: From bench to clinics. *Open Med (Wars)*. 2024;19(1):20240986. doi:10.1515/med-2024-0986.
- [46] Arzani V, Soleimani M, Fritsch T, Jacob U, Calabrese V, Arzani A. Plant polyphenols, terpenes, and terpenoids in oral health. *Open Med (Wars)*. 2025;20(1):20251183. doi:10.1515/med-2025-1183