

Periimplantitis und Titanimplantatverlust unter immunologischen und genetischen Aspekten

Elisabeth Jacobi-Gresser

Die jährlich steigende Zahl an Implantationen im dentalen als auch orthopädischen Fachgebiet konfrontiert Behandler und Patienten auch mit der stetigen Zunahme an periimplantären Entzündungsreaktionen. In der Vergangenheit wurden in der Zahnheilkunde Risikofaktoren für Periimplantitis und Implantatverlust beschrieben, die den Fokus in erster Linie auf die bakterielle Besiedlung als Verursacher legten. Ein nicht zu vernachlässigender Pathomechanismus stellt die Titanpartikel-induzierte periimplantäre Entzündung durch eine überschießende proentzündliche Reaktivität der Gewebemakrophagen dar. Die Hyperreagibilität des Immunsystems mit der Folge erhöhter Ausschüttung der proentzündlichen Schlüsselzytokine Interleukin-1 und TNF- α beruht auf einer gesteigerten Entzündungsbereitschaft unspezifischer Entzündungszellen, welche genetisch determiniert ist.

Schlüsselwörter: Periimplantitis, Titanpartikel-induzierte Entzündung, Makrophagenreaktivität, Schlüsselzytokine, Zytokinpolymorphismen

Risikofaktoren in der Implantologie

Die Implantologie ist mit annähernd einer Million gesetzter Implantate im Jahr in Deutschland auf dem Weg zur Volksversorgung (1). Seit mehr als 30 Jahren finden dentale Implantate aus Reintitan mit rauen Oberflächen Anwendung; sie machen auch heute noch mehr als 90 % aller inserierten Implantate aus. Hierbei haben sich schon früh Titanimplantate mit rauen, unregelmäßigen Oberflächen prognostisch gut in Bezug auf die Osseointegration bewährt (2). Aufgrund einer überzeugenden Erfolgsrate gilt Titan als absolut biokompatibel. Trotz des sich über Jahrzehnte klinisch bewährenden Materials und differenzierter Behandlungstechniken bleibt die Gefahr einer Periimplantitis Beobachtung der alltäglichen Praxis. Die entzündliche Erkrankung des periimplantären Hart- und Weichgewebes manifestiert sich oft erst nach der 5-Jahres-Kontrolle und zeigt einen progredienten Verlauf, bis sie schließlich zum vollständi-

gen Verlust der knöchernen Integration führt. Der Konsensus-Bericht des Sixth European Workshop on Periodontology (3) über periimplantäre Erkrankungen beschreibt eine Häufigkeit von 80 % für die Mucositis und 28 bis 56 % für die Periimplantitis bei Implantatträgern. In Analogie zur Parodontitis liegt auch bei der periimplantären Gewebsentzündung eine Triggerung durch die bakterielle Plaque im submukosalen Biofilm vor. Als weitere begünstigende Risikofaktoren wurden neben schlechter Mundhygiene auch Parodontitis-Vorbelastung, Diabetes und Rauchen identifiziert. Nach Prof. Wang sind nach dem Zementieren von Versorgungsmitteln im Sulcus verbleibende Zementreste ein oft unterschätzter Risikofaktor für Periimplantitis (4).

Bereits in den 1980er Jahren konnte in einer orientierenden in-vivo-Studie in periimplantären Gewebeproben in Fällen mit objektivierbaren Schleimhautreaktionen metallische Absiedlungen auch von passivierenden Elementen wie Titan und Tantal nachgewiesen werden (5).

Biokompatibilität von Implantatmaterialien

Untersuchungen zur Biokompatibilität von Implantatmaterialien wurden an Fibroblasten, Epithelzellen unter Zellkulturbedingungen *in vitro* (6) als auch an sensorischen Spinalganglienneuronen (7) durchgeführt. Die Entwicklung moderner Laboranalytik ermöglicht den Nachweis von Auswirkungen metallischer Ionen und partikulärer Strukturen auf immunologische Reaktionsmechanismen (8).

Von einer orthopädischen Arbeitsgruppe an der Charité in Berlin konnte nachgewiesen werden, dass unspezifische Entzündungen durch freigesetzte Titanpartikel aufgrund von Aktivierung der Gewebemakrophagen um Hüftgelenksimplantate mit der Folge der sog. sterilen Implantatlockerung entstehen können (9). Im Gegensatz zur oralen Implantatinserktion und späteren funktionellen Exposition spielen beim orthopädischen Gelenkersatz als geschlossener Implantation bakterielle Ursachen kaum eine Rolle für die Entzündungsentstehung. Hier ist unbestritten, dass Abriebpartikel des Titans als Auslöser für die Entzündung wirken.

Entzündung durch Titanpartikel

Durch die mechanische Reibung beim Einbringen des Implantates als auch durch Mikrobewegungen bei Belastung kommt es zum Abrieb der im Nanometerbereich liegenden dünnen Oxidschichten, sodass die oxidierten Partikel im umgebenden Knochengewebe nachweisbar sind. Ein Partikelabrieb wird durch eine raue Implantatoberfläche begünstigt (10). Die ins umliegende Knochen- und Weichgewebe aufgenommenen und darüber hinaus auch teilweise in den regionalen Lymphknoten oder in entfernteren Organen (z.B. Lunge) zu findenden Titanpartikel liegen entweder intrazellulär in Gewebemakrophagen und Osteoklasten oder durch fibrosiertes Bindegewebe abgekapselt vor. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die Ablagerungen in Fällen nicht eingeeilter Implantate deutlich stärker waren (11). Partikel einer Größe zwischen 1 und 5 μ stellen

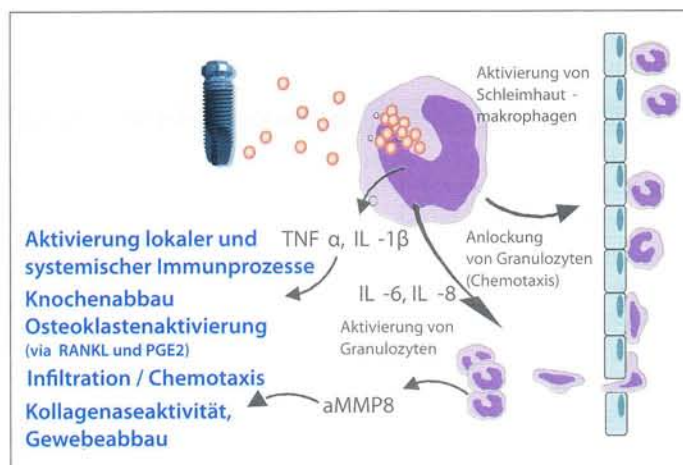


Abb. 1: Entzündungsreaktion durch Titanpartikel (von Baehr, Berlin)

TNF α : Tumornekrosefaktor alpha
 IL-6, -8, -1 β : Interleukin-6, -8, -1 beta
 MMP-8: Matrix-Metalloproteinase-8
 RANKL: Receptor-Activator of NFkappaB Ligand
 PGE: Prostaglandin E

einen besonders starken Reiz für Makrophagen dar. Der immunologische Mechanismus der Entwicklung einer unspezifischen Titanpartikel-induzierten makrophagozytären Entzündung ist bekannt (12). Es konnte nachgewiesen werden, dass Titanionen bereits nur durch Kontakt ohne Phagozytose Makrophagen zur Zytokinausschüttung stimulieren können. Eine Schlüsselrolle in Bezug auf die Osteoklastenaktivierung und dem damit einhergehenden Knochenabbau spielt der Ligand NF- κ B, der über die Expression von RANKL (= Receptor-Activator of NF- κ B Ligand) stimulierend auf die knochenabbauenden Zellen wirkt.

Korrosion im sauren Milieu

Als ein mit Sauerstoff stark reagierendes Metall bildet Titan auf seiner Oberfläche Oxidschichten aus, die zur Passivierung führen und Schutz vor Korrosion bieten (13). Dies trifft nur im neutralen Medium zu, d.h. bei pH-Werten um 7; sinkt allerdings der pH-Wert und weist das umgebende biologische Milieu kein Oxidations- sondern ein Reduktionspotenzial auf, kann Titan keinen Oxidfilm bilden und es unterliegt der Korrosion. Derartige Bedingungen liegen beim Auftreten pathogener Bakterien im entzündeten periimplantären Sulcus vor, weil kein aktiver Sauerstoff mehr zur Verfügung steht und sich ein saures Milieu ausbildet. Zur Vermeidung negativer Gewebelastung durch Korrosion wurde vor 20 Jahren eine Yttrium-freie keramische Beschichtung von Titan (Cerid-Schicht) entwickelt, deren Korrosion und Zirkonium-Ionenabgabe um Größenordnungen unter der von Titan liegt (14). Eine immunologische Entzündungsreaktion auf Zirkoniumoxidpartikel konnte in Studien im Gegensatz zu Titan- und Aluminiumoxidpartikeln nicht nachgewiesen werden (9).

Typ IV - Sensibilisierung auf Legierungsmetalle

Immunreaktionen auf Titan sind häufiger als bisher angenommen, wobei im Fall des in der dentalen Implantologie verwendeten Reintitans nicht die allergenspezifische lymphozytenvermittelte Reaktion eine Rolle spielt. Oxidierte Titanpartikel sind im Gegensatz zu anderen Metallionen unter physiologischen pH-Wert-Bedingungen nicht mehr zu Bildung von Metall-Protein-Komplexen (Haptene) fähig. Allerdings finden sich in Implantaten aus Titan geringeren Reinheitsgrades Verunreinigungen durch Eisen und Nickel und die prothetischen Aufbaustrukturen enthalten Legierungsbestandteile wie Niob, Vanadium oder Aluminium ($TiAl_6Nb_7$, $TiAl_6V_4$). Zum Nachweis von Typ IV - Sensibilisierungen auf Verunreinigungen oder Legierungsmetalle stehen der LTT (Lymphozytentransformationstest) oder T-Zell-assoziierte Zytokinverfahren (Effektorzellstatus) zur Verfügung. Bei Vorliegen einer zellulären Sensibilisierung vom Typ-IV (Spätreaktion) sind auch toxikologisch unbedenklich kleinste Mengen eines Allergens bedeutsam.

Genetisch determinierte Titanstimulation

Physiologischerweise reagieren Gewebemakrophagen nach Titanpartikelkontakt mit der Freisetzung der proentzündlichen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Titan-Stimulationstest			
TNF- α stimuliert	440.0	pg/ml	< 20.0
IL1-b stimuliert	77.0	pg/ml	< 15.0
Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNF α nach Stimulation von Makrophagen mit Titanoxid. Im Einklang damit liegt die Entzündungsneigung GRAD 4 vor. Somit besteht eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanpartikel. Diese Befundkonstellation stellt eine Prädisposition für einen primären bzw. sekundären Titanimplantatverlust und/oder ein Titan assoziiertes Immun-geschehen dar.			
Molekulardiagnostik/-Genetik			
Zytokinpolymorphismen Profil		GRAD 4	
IL1A -889:	Genotyp CT		
IL1B +3953:	Genotyp CT		
IL1RA +2018:	Genotyp CC		
TNFA -308:	Genotyp GA		
Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF α und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 4).			

Abb. 2: Befundbeispiel eines deutlich positiven Titanstimulationstests bei gleichzeitigem Nachweis eines Grad 4 in der Entzündungsprädisposition (Labor: IMD, Berlin).

Zytokine IL-1 und TNF- α . Das Ausmaß der Freisetzung ist individuell verschieden und von genetischen Faktoren abhängig. Der Titan-induzierten Entzündung liegen übersteigerte Abwehrreaktionen von Gewebemakrophagen (Osteoklasten, Bindegewebemakrophagen u.a.) zugrunde. Der Nachweis kann im Vollblutstimulationstest (IMD-Berlin) geführt werden. Da es sich um einen funktionellen Test an Immunzellen handelt, können zusätzliche Reizfaktoren die Höhe des Befundes mit beeinflussen, allerdings bleibt eine grundsätzliche Aussagerelevanz gegeben. Die Ursache für derartige übersteigerte Reaktionen liegt in den individuell vorkommenden Polymorphismen in den für die Zytokinproduktion (Interleukin 1, IL-1-Rezeptorantagonist, Tumornekrosefaktor- α) zuständigen Genabschnitten (15). Diese prädisponierenden Konstellationen scheinen mit einer Häufigkeit von 15 - 20 % in der Bevölkerung vorzukommen (16). Für alle Patienten, die zu den High-Responderklassen Grad 2-4 gehören, muss nach Insertion eines Titanimplantates ein höheres Risiko in Bezug auf Entwicklung einer Periimplantitis, eines vorzeitigeren Implantatverlustes oder auch von allgemeinen oft unspezifischen chronischen Entzündungen angenommen werden. Dies vor allem dann, wenn deutlich erhöhte Zytokinausschüttungen nach Kontakt mit Titanpartikeln im Titanstimulationstest nachgewiesen werden.

Es ist bekannt, dass Patienten mit High-Responder-Genstatus (im ZYTGEN-Test Grade 2-4) ein höheres Risiko für parodontale und periimplantäre Entzündungen aufweisen (15, 17).

Prädiktive Immunparameter für den Implantaterfolg

In einer retrospektiven Praxisstudie - Studiendesign erarbeitet vom umweltzahnmedizinischen Arbeitskreis der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin (DGUZ) - wurden die dargelegten Zusammenhänge an über 100 Titanimplantatpatienten untersucht. Für diese Untersuchung war herauszufinden, inwie-

weit genetisch determinierte Entzündungsneigung und Titan assoziierte unspezifische Entzündungen prädiktive Parameter für einen Implantaterfolg resp. Implantatverlust sind. Die Ergebnisse belegen statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die genetische Entzündungsprädisposition und die damit einhergehende erhöhte mit Titan assoziierte Makrophagenstimulation mit deutlich erhöhter Ausschüttung proentzündlicher Zytokine (Studie zur Publikation eingereicht).

Schlussfolgernd kann ein präimplantologisches Screening zur Risikoabwägung im Einzelfall empfohlen werden, da in der dentalen Implantologie Alternativen in Form von Cerid-beschichteten Titanimplantaten als auch ein- und zweiteiligen Zirkonoxid-implantaten zur Verfügung stehen. Darüber hinaus beeinflusst die individuelle, genetisch determinierte Entzündungsneigung alle Entzündungsgeschehen im gesamten Organismus, da die Gewebemakrophagen überall identisch ausgestattet sind.

Interpretation der Laborbefunde

Das Ausmaß der Titanpartikel-induzierten makrophagozytären Ausschüttung der proentzündlichen Schlüsselzytokine korreliert im hohen Maße mit dem Grad der genetisch determinierten Entzündungsneigung. Patienten mit High-Responder-Status (ZYTGEN Grade 2 - 4) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Periimplantitis oder einen vorzeitigen Titanimplantatverlust. Dieses Risiko wächst mit der Anzahl der Polymorphismen auf den Zytokingenen (von Grad 1 mit einem Polymorphismus für Interleukin-1 bis zu Grad 4 mit vier Polymorphismen für Interleukin-1 α/β , Rezeptor-Antagonist IL-1 und Tumornekrosefaktor- α). Neben der Auswahl verträglicherer Implantatmaterialien, wie zirkonbeschichtete oder Vollzirkon-implantate, ist eine Reduktion weiterer entzündungsfördernder Triggerfaktoren in zahnmedizinischen wie medizinischen Fachbereichen anzustreben.

Laborbefunde	Implantatmaterial-Differenzierung
Titanstimulation negativ oder grenzwertig Entzündungsgrad 0 - 1	gute Prognose - Titanimplantat möglich
Titanstimulation gering positiv Entzündungsgrad 2	weniger gute Prognose Titanimplantat eher vermeiden
Titanstimulation deutlich positiv Entzündungsgrad (2) 3 - 4	schlechtere Prognose, Titanimplantat vermeiden und alternative Materialien verwenden, z.B. zirkonbeschichtete oder Vollzirkon-implantate, regelmäßiges Recall, Vermeidung weiterer Entzündungstrigger!

Tab. 1: Wahl des Implantatmaterials in Abhängigkeit von genetischer Entzündungsneigung und Titanstimulation (18)

Schlussbetrachtung

Der Einsatz von Reintitan als das über Jahrzehnte bewährte Implantatmaterial muss einer kritischen Betrachtung unterzogen werden angesichts der heutigen immunologischen Kenntnisse und zur Verfügung stehenden Labormethoden. Der seit dem Jahr 2006 akkreditierte Titanstimulationstest (IMD-Berlin) ermöglicht eine Evaluierung in Bezug auf ein durch Titanpartikel getriggertes Entzündungsrisiko vor einer geplanten Implantation. Ein Hinweis auf eine deutliche Freisetzung von IL-1 und TNF- α nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit definierten Titanoxidpartikeln im Labortest bedeutet eine immunologische Hyperreagibilität auf ein zu inserierendes oder bereits inseriertes Titanimplantat in vivo. Eine Risikobewertung bezüglich einer vorhandenen Prädisposition für eine Periimplantitis, einen frühen oder verzögerten Implantatverlust oder ein Titan-assoziiertes Immungeschehen wird durch die Erfassung der individuellen genetischen Entzündungsneigung unterstützt. Neben der Aufklärung der Patienten über weitere bekannte, zuvor genannte Triggerfaktoren können die implantatplanerischen Überlegungen durch die dargestellte Labordiagnostik im Hinblick auf eine alternative Materialwahl differenziert werden. Für eine optimierte Versorgung der Patienten ist darüber hinaus zukünftig eine intensivere Vernetzung zahnmedizinischer und medizinischer Fachdisziplinen erforderlich.

Kontakt:

Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser
Zahnärztin - Oralchirurgie
Implantologie, Homöopathie, Umwelt-Zahnmedizin
Heidesheimer Str. 20
55124 Mainz
E-Mail: dr.jacobi-gresser@web.de
Internet: www.jacobi-gresser.de

Nachweise

- (1) KOCH, J. (2010): Neue Schnittstellen in der Prothetik, Zahnärztliche Mitteilungen Nr. 18: 136-140.
- (2) MANIATOPOULOS, C., PILLIAR, R.M., SMITH, D.C. (1986): Threaded versus porous-surfaced designs for implant stabilization in bone, J Biomed Mat Res 20: 1309.
- (3) SIXTH EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY (2008): Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology, J Clin Periodontol. 35(8 Suppl): 282-285.
- (4) WANG, H.-L. (2010): 4-D, Periimplantitis, Gentechnologie, und Membranen aus Nanofäden, Die Zahnarzt Woche Nr. 36/10: 16.
- (5) WEBER, H., SAUER, K.-H., GEIS-GERSTORFER, J. et al. (1986): Zur Metallaufnahme durch implantologische und prothetische Maßnahmen, Z Zahnärztl Implantologie, Bd II, Sonderheft, Juli 1986.
- (6) HEIDEMANN, D., WAGNER, W., TETSCH, P. (1983): Biokompatibilität zahnärztlicher Implantatmaterialien - Verhalten in Gingivalzellkulturen - in: SCHWENZER, N. (Hrsg.): Fortschritte der MKG-Chirurgie, Bd. XXVII, Thieme Stuttgart.
- (7) BINGMANN, D., TETSCH, P., BERTRAM, H.-P. (1986): Sind Nervenzellen geeignete Indikatoren für die Gewebeerträglichkeit von Wurzelfüll- und Implantatmaterialien, Z Zahnärztl. Implantol. II: 52-63.
- (8) DÖRNER, T., VON BAEHR, V. (2006): Implant-related inflammatory arthritis, Nature Clin Pract Rheumatol. 2(1): 53-56.
- (9) RADER, C. P., STERNER, T., JAKOB, F. et al. (1999): Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles, J Arthroplasty: 840-848.
- (10) WENNEBERG, A., IDE-EKTESSABI, A., HATKAMATA, S. et al. (2004): Titanium release from implants prepared with different surface roughness, Clin Oral Implants Res. 15: 505-512.
- (11) FRISKEN, K. W., DANDIE, G. W., LUGOWSKI, S. et al. (2002): A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. Aust Dent J. 47: 214-217.
- (12) NAKASHIMA, Y., SUN, D. H., TRINDADE, M. C. et al. (1999): Signalling pathways for tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro, J Bone Joint Surg Am. 81: 603-615.
- (13) SOLAR, R. J., POLLACK, S. R., KOROSTOFF, E. (1979): In vitro corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants, J Biomed Mater Res. 13: 217-250.
- (14) REPENNING, D. (2006): Beschichtungen auf Implantaten, in: GRADINGER, R., GOLLWITZER, H., TÖPFER, A. (Hrsg.): Ossäre Integration, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Kap. 3.1: 51-61.
- (15) LAINE, M., LEONHARDT, A., ROSS-JANSACKER, A. et al. (2006): IL-1RN gene polymorphism is associated with periimplantitis, Clin Oral Impl Res. 17: 380-385.
- (16) VON BAEHR, V. (2009): Immunologische Grundlagen der Implantatunverträglichkeit unter besonderer Beachtung des Titans, umwelt-medizin-gesellschaft 22(1): 18-24.
- (17) KORNMAN, K. S. (2003): IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population, Clin Oral Implants Res. 14: 10-17.
- (18) JACOBI-GRESSER, E. (2010): Vorstellung der Ergebnisse einer retrospektiven Praxisstudie - Strategien bei Titanunverträglichkeit in der implantologischen Praxis, Präsentation, 2. Jahrestagung der DGUZ, 29./30.5.2010, Frankenthal.

Anzeige

Zahnarzt m/w
mit Berufserfahrung zur Entlastung gesucht.
Voll / Teilzeit

Lutz Höhne
Zahnarzt – Umwelt-ZahnMedizin
www.zahnarzt-hoehne.de
info@zahnarzt-hoehne.de