

Knochenabbau bei Periimplantitis: Die Rolle des RANK/RANKL-Systems

Bei einer Periimplantitis handelt es sich um einen entzündlichen Prozess in Geweben um ein osseointegriertes, in Funktion stehendes Implantat, aus dem ein Verlust des unterstützenden Knochens resultiert und stellt eine Hauptursache für den Implantatverlust in späteren Stadien dar.¹⁻³ Größere epidemiologische Studien fehlen bisher.

Roos-Jansäker et al.⁴ haben in einer prospektiven Studie an 294 Patienten eine Prävalenz von 16 % ermittelt. Warnende Stimmen aus der Fachwelt sagen aufgrund der demografischen Entwicklungen und der Zunahme der Implantationen für die nächsten Jahre einen dramatischen Anstieg dieser Komplikation voraus. Aus einer reversiblen, plaqueinduzierten Mukositis mit Rötung und Schwellung, die sich auf die periimplantären Weichteile beschränkt, kann sich eine Periimplantitis^{2,3,5-7} entwickeln, bei der unter klinischen Entzündungsparametern (z. B. erhöhte Sondierungstiefe, „bleeding on probing“, Eiter) zusätzlich ein progressiver Knochenverlust vorliegt (Abb. 1, 2). Als primärer ätiologischer Faktor gilt die bakterielle Infektion über einen oralen Plaquebiofilm bei schlechter Mundhygiene. Als gesicherte Kofaktoren werden marginale Parodontopathien, Rauchen, genetische Risiken oder ein geringer Anteil periimplantärer keratinisierter Mukosa genannt.^{8,9} Die Beteiligung weiterer Faktoren wie systemische Erkrankungen, Implantatfrakturen oder die Rolle prothetischer Sekundärteile, von Kieferkammdefekten oder präimplantologischen augmentativen Verfahren ist nicht evidenzbasiert.⁹ Die bekannten strukturellen Besonderheiten des periimplantären subepithelialen Weichgewebes (z. B. Ausbildung als Narbengewebe, nicht inserierende und parallel zum Implantatrand verlaufende Kollagenfasern, Gefäßarmut), die Keimdurchwanderung und Entzündung begünstigen, spielen in der Pathogenese ebenfalls eine Rolle.³ Inwieweit biomechanisch bedingte funktionelle Faktoren, wie z. B. okklusale Über- oder Fehlbelastungen oder Parafunktionen als ei-

genständige Ursachen anzusehen sind, oder nur als Kofaktoren des entzündlichen Geschehens gelten, wird widersprüchlich diskutiert.⁸ Tierversuche haben gezeigt, dass um Implantate, auch ohne prothetische Versorgung, Periimplantitiden induziert werden können. Unter entzündlichen Bedingungen kam es im Hundemodell sowohl mit als auch ohne okklusale Belastungen zu einem signifikanten periimplantären Knochenverlust, der allerdings unter stärkerer Belastung intensiver wurde.¹⁰ Beim Patienten äußert sich ein Knochenabbau als horizontaler oder vertikaler, schüssel-, trichter- oder spaltförmiger Verlust (Abb. 1, 2). Schwarz und Becker⁹ haben erstmalig versucht, eine klinisch relevante

sind augenscheinlich, vor allem was das klinische Erscheinungsbild angeht.



Abb. 1: Periimplantitis Regio 24, Implantatlockerung, weiblich, 60 J.

Ein plaqueinduziertes Auftreten von Keimen, deren Spektrum der einer chronisch progressiven Parodontopathie entspricht, liegt auch bei Periimplantitis vor. Bei Patienten mit Restbeziehung ähnelt das Spektrum meist dem der dem Implantat benachbarten natürlichen

setzung von proinflammatorischen Mediatoren, z. B. von Prostaglandinen, Interleukinen, Elastase oder dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) als zentraler Vorgang der Immunantwort. Bei Periimplantitiden finden sich derartige Faktoren in der periimplantären Sulkusflüssigkeit.¹³ Obwohl die histopathologischen Veränderungen der Weichgewebe bei Periimplantitis bisher noch nicht im Detail charakterisiert sind, sind histologische Ähnlichkeiten mit einer Parodontitis frappierend. Nachgewiesen werden können entzündliche Infiltrate (Abb. 3) aus T-Lymphozyten (T-Zellen), Plasmazellen und polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten.^{7,14,15} Als weitere Parodontitis-ähnliche histologische Befunde sind

tis wurde die Resorption des Alveolarknochens ursächlich mit Entzündungsvorgängen in Verbindung gebracht. Dass Knochenresorptionen durch Entzündung induziert und unterhalten werden können, ist als pathogenetisches Prinzip schon lange bekannt und stellt einen zentralen Mechanismus bei Erkrankungen mit Osteolysen und Knochenverlust, wie z. B. bei der rheumatoiden Arthritis dar. Die bereits oben erwähnten proinflammatorischen Substanzen, die von Entzündungszellen gebildet und freigesetzt werden, stimulieren dabei die Entwicklung und Aktivierung knochenresorbierender Osteoklasten. Die Osteoklasten beginnen nach ihrer Aktivierung mit dem resorptiven Abbau der Knochensubstanz. Für diese Zusammenhänge wurde der Begriff „Osteoimmunologie“ eingeführt.¹⁸

In der Zahnmedizin sind die kieferorthopädisch induzierte Zahnbewegung und die Parodontitis typische Beispiele für immunologisch kontrollierte Knochenresorptionen. Im ersten Fall induzieren proinflammatorische Substanzen auf der Druckseite eines bewegten Zahns die Aktivierung von Osteoklasten, die den Alveolarknochen in Bewegungsrichtung abbauen, oft aber auch von Odontoklasten, die Zement und Dentin angreifen und Wurzelresorptionen hervorrufen.¹⁹⁻²¹ Vor allem bei den Parodontitiden ist die Vermittlung zwischen der Immunantwort und der Knochenresorption durch solche Mediatoren gut belegt.²² Die Mediatoren lassen sich nicht nur im Gingivagewebe, sondern auch in der Sulkusflüssigkeit der Patienten nachweisen. Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen Parodontitis und Periimplantitis scheint es daher wahrschein-

lich, dass auch bei Periimplantitis der Knochenabbau (Abb. 4) über resorptive Mediatoren getriggert werden kann. Untersuchungen zum Nachweis solcher Faktoren im entzündeten periimplantären Gewebe sind aber bisher nicht durchgeführt worden. Es ist jedoch schon bekannt, dass in der Sulkusflüssigkeit von Patienten mit Periimplantitiden die Spiegel des Interleukins 1 erhöht sind.^{23,24} Kollagenabbauprodukte, sog. „CrossLaps“, die aus dem Knochenabbau stammen könnten, sind in der Sulkusflüssigkeit von Periimplantitis-Patienten ebenfalls nachweisbar.²⁵ Da genaue histologische Abbildungen zu Knochenresorptionen bei Periimplantitiden bisher nicht vorliegen, sind auch die topografischen Zusammenhänge zwischen periimplantärer Infiltratausdehnung und Knochenoberfläche unbekannt. Infiltrate können aber bis weit apikal über das Taschenepithel hinausreichen¹⁴ und kämen damit auch räumlich in die Nähe des krestalen Knochens.

Das RANK/RANKL-System

Neuere Forschungen zeigen, dass eine osteoimmunologische Kopplung, wie sie auch bei Parodontopathien gebunden ist. Diese Faktoren sind mit den bekannten Zytokinen verwandt, greifen aber als eigenständiges und potentes System regulierend in den Knochenumbau ein. Sie wurden Ende der Neunzigerjahre gefunden und gehören zum wichtigsten Regulationssystem des Knochenumbaus, dem sog. RANK/RANKL-System.^{18,26,27} RANKL („receptor activator for nuclear factor kappa ligand“), ein Faktor, der auf

Defekt-Klassifikation zu etablieren. Direkte Zusammenhänge zwischen Abbaumustern und ätiologischen Faktoren sind allerdings bisher nicht bekannt.

Periimplantitis und Parodontitis

Parallelen zwischen Periimplantitiden und Parodontitiden an natürlichen Zähnen

Zähne. Es dominieren gramnegative Anaerobier und Spirochäten. Hauptsächlich finden sich *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, aber auch *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter recta* u.a. sowie opportunistische Keime.^{9,11,12} Wie bei der Parodontitis, gilt in der Pathogenese die Frei-

eine verstärkte Vaskularisation^{15,16} sowie eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix des periimplantären Bindegewebes¹⁷ beschrieben.

Entzündlich bedingter Knochenabbau: Osteoimmunologie

Bereits in den frühen Untersuchungen zur Periimplanti-

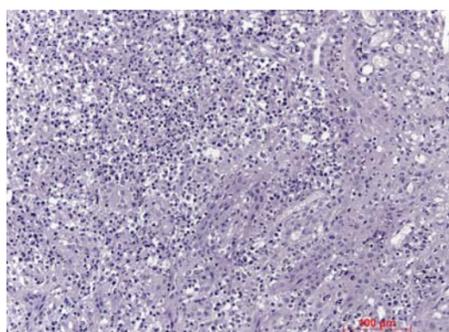


Abb. 3: Periimplantitis: entzündliches Infiltrat (linke Bildseite) mit Epithelwucherungen (rechte Bildseite); Regio 21, weiblich, 37 J.; HE-Färbung.

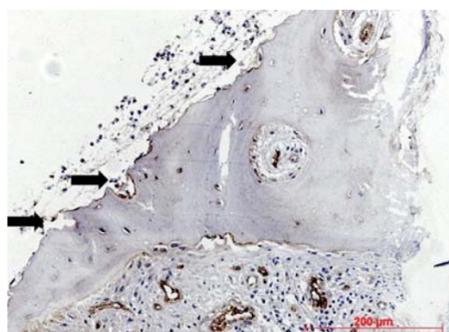


Abb. 4: Periimplantitis: Biopsie mit Fragment des Alveolarknochens, Lakunen (Pfeile) als Zeichen einer Resorption; braun markierte Strukturen: Blutgefäße; Regio 27, weiblich, 64 J., Regio 27; immunhistochemische Färbung für Blutgefäßmarker.

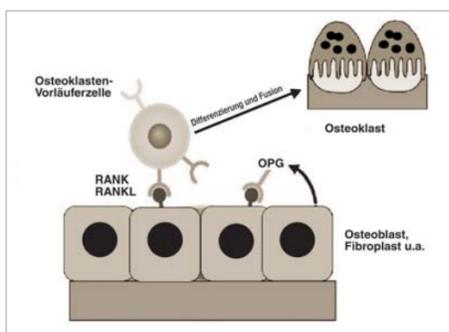


Abb. 5: Interaktionen im RANK/RANKL-System: RANKL z. B. auf Osteoblasten bindet an RANK auf Osteoklastenvorläuferzellen (Makrophagen) und induziert dadurch deren Weiterentwicklung zu Osteoklasten. OPG kann die RANK-Bindung verhindern und die Osteoklastenbildung hemmen.

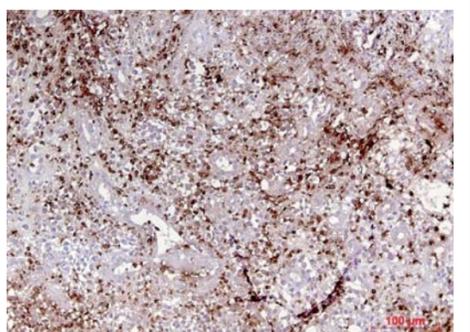


Abb. 6 a: Periimplantitis, 66 J., Regio 21; immunhistochemische Nachweise (Braunfärbung) typischer Entzündungsmarker: Elastase (6a), Plasmazellen (6b), T-Lymphozyten (6c).

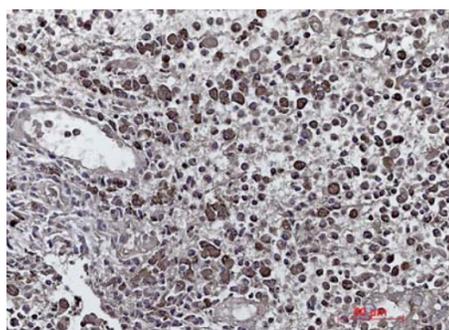


Abb. 6 b

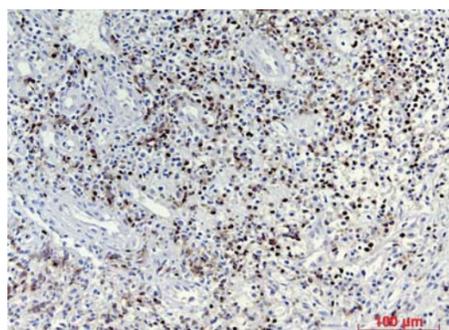


Abb. 6 c

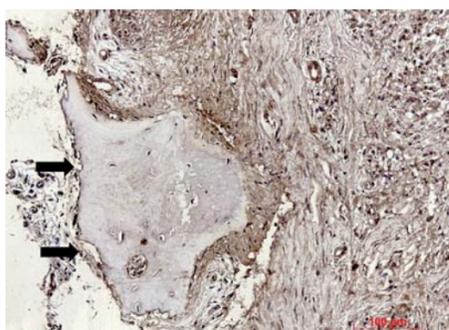


Abb. 7: Periimplantitis: Biopsie mit Alveolarknochenfragment (Pfeile: Resorptionslakunen), immunhistochemischer Nachweis für TNF- α (Braunfärbung) im Bindegewebe; 66 J., Regio 23, 12 mm Knochenverlust.

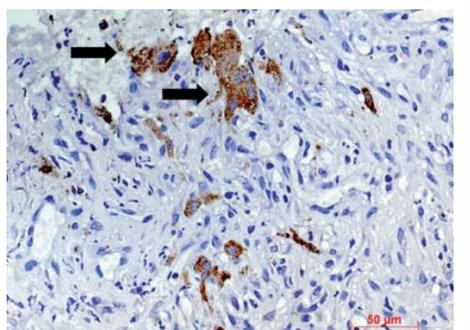


Abb. 8: Periimplantitis: Makrophagen als einkernige Vorläuferzellen (braun markiert) in der unteren Bildhälfte verschmelzen zu mehrkernigen Osteoklasten (Pfeile); männlich, 59 J., Regio 46, 8 mm Knochenverlust; immunhistochemische Färbung für ED1 (Makrophagenmarker).