

Signifikante Verkürzung der Regenerationszeiten

Welche Bedeutung die mitochondriale Funktionsfähigkeit für die Regeneration und Heilungsrate bei dentalen Implantationen einnimmt, zeigen Prof. Dr. Dr. Brigitte König, Dr. Bernd Neuschulz und Dr. Dr. Rolf Briant.

Mit der Zunahme implantologischer Aktivitäten absolut steigt aber auch die Zahl älterer und/oder multimorbider Patienten. Unzweifelhaft ist bei diesen Patienten mit einer gestörten Wundheilung zu rechnen. Diesem Aspekt wird trotz Optimierung chirurgischer Vorgehensweisen, wie z. B. Ultraschall- und Laserchirurgie, Ozontherapie, Knochenregeneration mithilfe synthetischer Materialien, equinen kollagenen resorbierbaren Membranen, dem Einsatz minimalinvasiver OP-Methoden, also dreidimensionaler OP-Planung und OP-Simulation, und – daraus folgend – Flapless OP-Technik, der Verbesserung der Oberflächenstrukturen und des Designs der Implantate keine oder nur wenig Beachtung zuteil. Grundsätzlich hat das Bestreben chirurgisch tätiger (implantologischer) Behandler das Ziel, die Folgen operativer Maßnahmen aller Art in ihren Auswirkungen zu minimieren, die Regenerations- und Heilzeit entscheidend zu verkürzen, das allgemeine Wohlbefinden nach operativen Eingriffen deutlich spürbar zu verbessern und die Patienten am Ende ihrer Operation möglichst sofort mit fest-

sklerose, Diabetes, Rheuma und Infektionskrankheiten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein oxidati-

radikalische und nicht-radikalische Oxidantien metabolisieren. Definierte genetische Varianten der entspre-

thation-S-Transferase, Typ M1, T1 und P1 (GSTM1, GSTT1 und GSTP1) gehören. Nur bei fünf Patienten (33,33%) lagen die Enzyme GSTM1, GSTT1 und GSTP1 in ihrer funktionstüchtigen Wildtypform vor. Bei 46,6%/6,6% der Patienten fehlte die GSTM1/GSTT1 (Deletionsmutanten) gänzlich. Bei elf Patienten lag im Promotor des eNOS-Synthase-Gens der T786C Polymorphismus entweder in heterozygoter (n = 9) oder homozygoter Ausprägung (n=2) vor. Ursache für die Bildung von ROS können aber auch Infektionen sein. Bei 13 der 15 Patienten konnten in den Zahnfleischtaschen parodontogene Mikroorganismen nachgewiesen werden, die akute und chronische Infektionen verursachen. Die Entzündungsreaktion auf einen mikrobiellen Reiz hin wird durch Varianten im Interleukin-1 (Polymorphismen an Position -889 des menschlichen Interleukin-1A-Gens, an Position +3953 des menschlichen IL-1B-Gens) und Interleukin-1-Rezeptor Gen (Position +2018) bestimmt. So führen definierte single nucleotide polymorphisms (SNPs) in diesen Genen zu überschießenden Entzündungsreaktionen einschließlich erhöhter Produktion von ROS und in Folge zu destruktiven zellulären Prozessen mit Gewebeschädigungen. 80% der untersuchten Personen haben die genetische Disposition zur gesteigerten Entzündungsreaktion gegenüber Infektionen, sodass ein erhöhter Anteil von ROS vorliegt. Somit zeigen die Ergebnisse deutlich, dass potenzielle Implantatpatienten Enzymsysteme besitzen, die in ihrer Funktion, die endogen und exogen gebildete ROS zu inaktivieren, beeinträchtigt sind (Abb. 1).

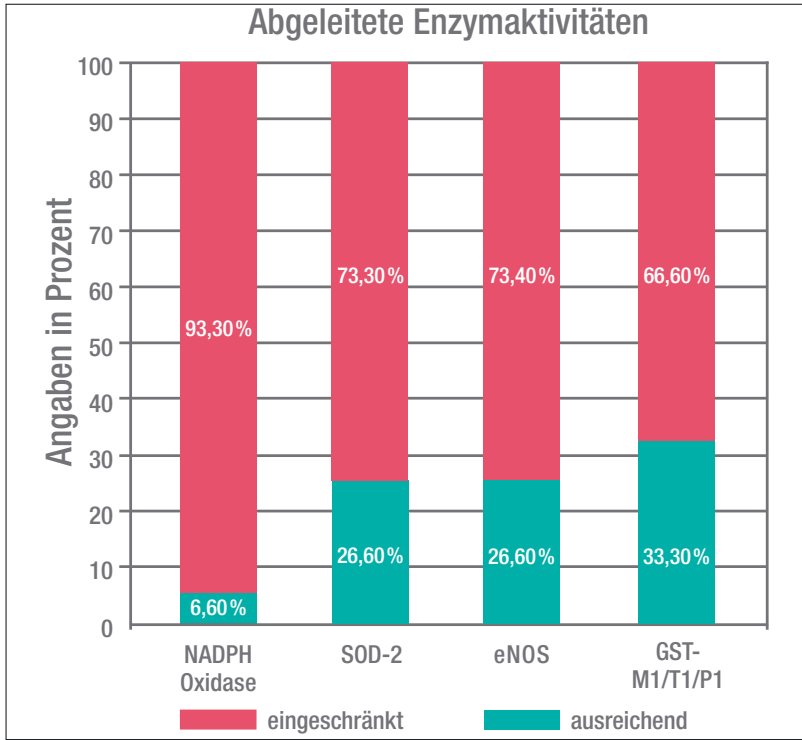


Abb. 1: Funktionsfähigkeit antioxidativer mitochondrialer und nicht-mitochondrialer Enzymsysteme bei potenziellen Implantatpatienten (n=15). Quelle: Prof. Dr. Dr. König/Grafik: Oemus Media AG

ves/antioxidatives Gleichgewicht das Auftreten dieser Krankheiten verzögern, ja sogar diesen vorbeugen kann. Es stellt sich also die Frage, ob durch eine gezielte Diagnostik zum oxidativen/antioxidativen Status und durch eine individuelle molekularbiologische Vorbereitung des Patienten zwecks Erreichen eines oxidativen/antioxidativen Gleichgewichtes vor und

chenden Enzyme können mit teilweisem oder völligem Funktionsverlust, aber auch mit einer Funktionssteigerung einhergehen. Die mitochondriale Superoxiddismutase-2 (SOD-2) und die mitochondriale Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH) Oxidase spielen eine zentrale Rolle in der Abwehr endogen gebildeter reaktiver Sauerstoffspezies (in den Mitochondrien). Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass jeder der in die Studie einbezogenen 15 potenziellen Implantatpatienten die entsprechenden Enzymsysteme in einer Konstellation besaß, die zu einer erhöhten Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) in den Mitochondrien führen musste. Im Detail hatten 93,3% (n = 14) eingeschränkte Funktionen im NADPH-Oxidase-Komplex (C242T) zur Abwehr von ROS. Davon besaßen aber 71,4% (n = 10) die SOD-2 in einer Funktionsform (16A1a), die zu einem weiteren Anstieg der ROS-Belastung führt. ROS werden nicht nur endo-

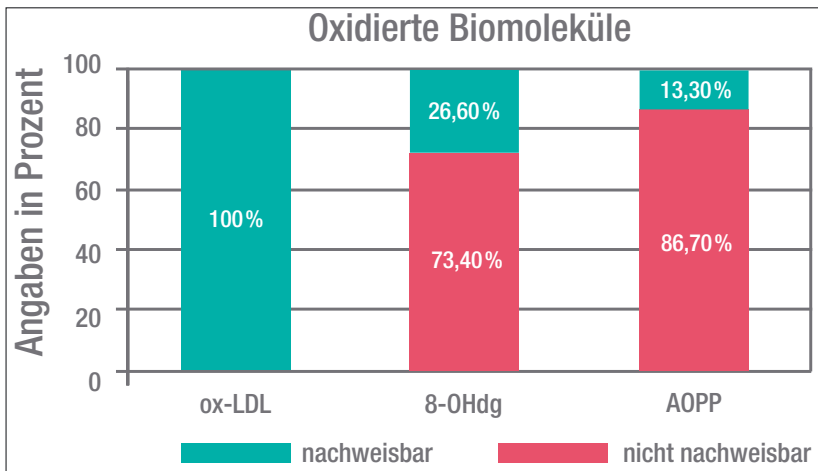


Abb. 2: Schaden an Biomolekülen durch „Oxidativen Stress“ (n=15). Quelle: Prof. Dr. Dr. König/Grafik: Oemus Media AG

sitzendem (zumindest provisorischem) Zahnersatz zu versorgen. Die vorliegende Ausarbeitung dient dem Zweck, die herausragende Bedeutung der mitochondrialen Funktionsfähigkeit für Regeneration und Heilungsrate nachzuweisen und dem (oral)chirurgisch tätigen Behandler Hinweise aufzuzeigen, mit deren Hilfe das hier beschriebene Operationsprotokoll im täglichen Einsatz einfach und effizient umgesetzt werden kann. Es ist inzwischen Stand der Wissenschaft, dass der „Oxidative Stress“ eine zentrale Rolle im Alterungsprozess sowie bei der Entwicklung chronischer Erkrankungen spielt. „Oxidativer Stress“ definiert das Missverhältnis zwischen Antioxidantien und Prooxidantien, wobei letztere überwiegen. Jedes Organ bzw. jede Gewebestruktur kann die Zielscheibe eines Angriffs durch „Oxidativen Stress“ werden, was zum Auftreten verschiedener Krankheiten führen kann, u. a. zu Arterio-

nach der Implantations-OP eine nachhaltige Verkürzung der Regenerations- und Heilungsphase erzielt werden kann.

Ergebnisse

In die Untersuchungen wurden 15 potenzielle Implantatpatienten und fünf Kontrollpersonen ohne Anzeichen einer Parodontitis einbezogen.

Funktionsfähigkeit antioxidativer Enzyme

Die Abschätzung der Empfindlichkeit gegenüber „Oxidativem Stress“ erfolgt in dieser Studie über die Bestimmung verschiedener antioxidativ wirksamer Enzyme. Die Körperkonzentration antioxidativer/prooxidativer Moleküle – wie NO, Glutathion, ox-LDL-Cholesterin, H₂O₂ und anderen – wird durch genetische DNA-Varianten einiger Enzyme beeinflusst, welche üblicherweise

gen, sondern auch exogen im Rahmen von zellulären Detoxifikationen im Zytoplasma gebildet. Ionisierende Strahlung, UV-Strahlen, Metalle und Schadstoffe können die Entstehung von ROS verstärken. Die Abwehr der exogen gebildeten ROS hängt ebenfalls von mehreren Enzymsystemen ab, zu denen die endotheliale NOSynthase (eNOS) und die Glu-



gen, sondern auch exogen im Rahmen von zellulären Detoxifikationen im Zytoplasma gebildet. Ionisierende Strahlung, UV-Strahlen, Metalle und Schadstoffe können die Entstehung von ROS verstärken. Die Abwehr der exogen gebildeten ROS hängt ebenfalls von mehreren Enzymsystemen ab, zu denen die endotheliale NOSynthase (eNOS) und die Glu-

Schaden durch „Oxidativen Stress“

Durch die kombinierte Messung verschiedener Biomarker können genaue Angaben über die bereits erfolgte zelluläre Schädigung durch „Oxidativen Stress“, endogen wie auch exogen generiert, gemacht werden. So wird durch die Messung der Oxidationsprodukte von Lipiden (ox-LDL; anti-ox-LDL-Autoantikörper) die Zerstörung von vaskulären Lipoproteinen beschrieben, während die Messung von 8-Hydroxyguanosin (8-OHdG) die oxidative Zerstörung innerhalb der Zellen, d.h. der Erbinformation anzeigt. Die oxidative Zerstörung von Proteinen bzw. Enzymen spiegelt die Bestimmung von advanced oxidation protein products (AOPP) wieder. Die oben genannten Metaboliten werden bei den Patienten im Blut (Plasma, Serum) bzw. Urin gemessen. Es ist aus den Ergebnissen ersichtlich, dass alle untersuchten potenziellen Implantatpatienten bereits beschädigte Lipoproteine (ox-LDL) aufweisen. Oxidiertes LDL führt nachweislich über eine Induktion der mitochon-

Fortsetzung auf Seite 10 **PN**

ANZEIGE

KNOCHENABBAU

Wir haben Das dagegen

DURAPLANT

- TICER® Oberfläche
- Platformswitching
- Konusdichtung
- 5 Durchmesser, nur 1 Plattform
- 20 Jahre klinische Dokumentation
- Made in Germany

Mehr Informationen erhalten Sie unter www.duraplant.de

und auf der IDS vom 20.-24. März 2007
Halle 10.1, Gang H, Stand-Nr. 058

WIRKSAMKEIT DURCH PRÄZISION
ZL MICRODENT-ATTACHMENT GMBH & CO. KG
Sch Ulmerstraße 6-8 • 56339 Breda bei rfeld
Tel. 02336 - 801-0 • Fax 02336 - 60140

PN Fortsetzung von Seite 9

drialen Superoxiddismutase (SOD-2) und der damit verbundenen erhöhten Produktion an H₂O₂ zu mitochondrialem Stress und letztendlich zur Funktionseinschränkung von Immuneffektorzellen (z.B. Makrophagen) sowie zu deren Zelltod (Apoptose). Die oxidative Zerstörung von intrazellulären Strukturen, wie z.B. von DNA und zellulären Proteinen, war bei 40% der Patienten festzustellen. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen Prozessen und antioxidativer Reserve besteht. Oxidativer Stress führte bereits zur Akkumulation oxidativer Defekte (Abb. 2).

Status des Oxidantien/Antioxidantien-Gleichgewichtes

Der aktuelle Oxidantien/Antioxidantien-Status wird im Serum der Patienten erfasst. Hierzu erfolgt die Bestimmung der oxidativ wirksamen Peroxide, des Homocysteins und der antioxidativen Antagonisten wie Gluthation, SOD-2 und Gluthationperoxidase bzw. -reduktase. Neben den Peroxiden gelten erhöhte Konzentrationen an Homocystein als zelltoxisch. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Hyperhomocysteinämie zu Dysfunktion und Verletzung des Gefäßendothels führt, was Thrombozytenaktivierung und Thrombusaktivierung zur Folge hat. Die Endothelschädigung wird durch reaktive Sauerstoffspezies verursacht. Das pathobiochemische Potenzial von Homocystein darf daher nicht unterschätzt werden, da diese Substanz an einer wichtigen Schnittstelle des Stoffwechsels entsteht und so mit Störungen des gesamten Methylgruppen- und Schwefelgruppen-Stoffwechsels zu rechnen ist. Zu

Inhaltsstoffe MitoCur® HG


- Coenzym Q 10
- Carnosin
- α-Tocopherolacetat 50
- Vitamin C
- Taurin
- α-Liponsäure
- Thiaminnitrat
- Pyridoxin
- Cyanocobalamin
- N-Acetylcystein
- Methylsulfonylmethan (MSM)

Tab. 1
Quelle: Prof. Dr. Dr. König/Grafik: Oemus Media AG


Letzterem gehören Metabolite wie Gluthation und Taurin, die wiederum eine wichtige Rolle im Rahmen des antioxidativen Schutzsystems spielen. Bei vier Patienten (26,7%) war eine stark erhöhte Peroxidbelastung feststellbar, die durch Steigerung antioxidativer Enzymsysteme nicht mehr kompensiert werden konnte. Die Homocysteinspiegel lagen bei den untersuchten Patienten entweder im Grenzbereich (n=4) oder waren deutlich erhöht (n=11). Unter den elf Patienten mit scheinbar normalen Peroxidspiegeln im Serum zeigten zehn Patienten kompensatorisch erhöhte Aktivitäten der oxidativ wirksamen Enzyme SOD-2, Gluthationperoxidase und -reduktase. Die

PN Fall 1 • 45 Jahre • weiblich


Oberkiefer



OPG der Ausgangssituation, generalisierte Parodontitis. Klinische Situation 4,5 Wochen post extraktionem nach molekularbiologischer Vorbehandlung.




Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT. Festsitzende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post OP.




Definitiv festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt 1,5 Wochen post OP. Kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

Unterkiefer



Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT. Festsitzende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post OP.



Definitiv festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt 1,5 Wochen post OP. Kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

Konzentrationen an den nicht-enzymatischen Antioxidantien, z.B. der Proteinthiole und des Gluthations, waren bei allen Patienten deutlich erniedrigt. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass im Rahmen eines mitochondrialen Stresses, z.B. durch ox-LDL, die intrazelluläre Konzentration des mitochondrialen H₂O₂-Scavengers Gluthation (GSH) signifikant vermindert wird. Mit den oben aufgeführten Ergebnissen ist eindeutig nachgewiesen, dass bei allen potenziellen Implantatpatienten sichtbare Anzeichen von „Oxidativem Stress“ hochrelevant waren.

Status des Oxidantien/Antioxidantien-Gleichgewichtes nach therapeutischen Maßnahmen

Im Folgenden wurden fünf Personen mit mittlerer Ausprägung des oxidativen/oxidativen Ungleichgewichts ausgewählt und einem standardisierten, präoperativen therapeutischen Vorbereitungsprozedere mit MitoCur® HG (Adler Apotheke, Niederfischbach) für eine Gesamtdauer von vier Wochen unterworfen. Die Zusammensetzung (Tabelle 1) an Substanzen und Konzentrationen ist derart gewählt, dass die Defizite an antioxidativen Kapazitäten ausgeglichen werden. Dies geschieht sowohl durch die direkte Zufuhr der fehlen-

den Antioxidantien als auch durch die Bereitstellung von essenziellen Komponenten für antioxidativ wirksame Enzymsysteme (z.B. SOD-2) und durch antioxidativ wirksame Moleküle (z.B. Gluthation). Anschließend wurden als Biomarker für „Oxidativen Stress“ exemplarisch die Parameter ox-LDL, Homocystein und Gluthation ausgewählt. Alle Parameter befanden sich nun im Referenzbereich (Tabelle 2). Somit ist MitoCur® HG, in der Lage, an unterschiedlichen Schaltstellen des „Oxidativen Stresses“ einzugreifen und die Mitochondrienfunktion zu stabilisieren.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass bei allen potenziellen Implantatpatienten Biomoleküle durch reaktive Sauerstoffspezies verändert waren, wenn auch in unterschiedlichem Maße. Durch entsprechende therapeutische Maßnahmen, nämlich durch die Einnahme von MitoCur® HG, kann das oxidative/antioxidative Gleichgewicht wiederhergestellt werden. Die in der Studie ermittelten Daten und Ergebnisse verifizieren die Pathophysiologie von Wundheilungsstörungen und erklären eindeutig auf molekularer Ebene die signifikante Verkürzung (60–80%) der Regenerations- und Heilzeiten bei operativen Eingriffen. Es ist daher nachhaltig zu empfehlen, dass in der Studie eingesetzte Operationsprotokoll als standardisiertes präoperatives Vorbereitungsprozedere einzusetzen. Minimalinvasives operatives Handling nach molekularbio-

PN Fall 2 • 76 Jahre • weiblich



OPG der Ausgangssituation, generalisierte Parodontitis. Klinische Situation 4,5 Wochen post extraktionem nach molekularbiologischer Vorbehandlung.



OP-Simulation nach CT-Auswertung. Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT mit OP-Schablone.



Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT mit OP-Schablone. Festsitzende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post OP.



Definitiv festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt zwei Wochen post OP, kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

logischem präoperativen Management soll im Folgenden an drei klinischen Fällen dargestellt werden.


Material und Methoden

- Homocystein, Folsäure und Vitamin B12 wurden mit dem Immulite von DPC Bier-


- mann (Bad Nauheim; Deutschland) entsprechend den Anleitungen des Herstellers bestimmt.
- Der Nachweis von 8-OHdG wird quantitativ mittels eines kompetitiven in vitro ELISA-Testes mit monoklonalen Antikörpern durchgeführt (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland).
- Der Nachweis von ox-LDL und anti-ox-LDL-Autoantikörper wird quantitativ mittels eines kompetitiven in vitro ELISA-Testes mit monoklonalen Antikörpern durchgeführt (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland).
- Bei der Bestimmung der Peroxide werden die gesamten Lipid- sowie Hydroperoxide erfasst (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland).
- Die Bestimmung der gesamten antioxidativen Kapazität im Serum erfolgt mittels der fotometrischen ELISA-Methode im EDTA-Plasma aus venösem Nüchternblut (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland).
- Die Genotypisierung erfolgt nach molekularbiologischen Standardverfahren (z.B. PCR, Sequenzierung; Pyrosequenzierung) und entsprechenden in der Literatur beschriebenen Anleitungen zur Durchführung.

Literatur ist beim Verfasser erhältlich.


PN Fall 3 • 49 Jahre • weiblich



OPG der Ausgangssituation, beachte das obsolette Knochenangebot. OP-Simulation nach CT-Auswertung für Implantation Regio 35 und 37. OP-Simulation nach CT-Auswertung für Implantation Regio 35 und 37.



Differenzialdiagnostische CT-Auswertung zur Anfertigung der OP-Schablone. Differenzialdiagnostische CT-Auswertung zur Anfertigung der OP-Schablone. Platzierung der Implantate, Flapless-OP mit OP-Schablone nach molekularbiologischer Vorbehandlung.



Platzierung der Implantate, Flapless-OP mit OP-Schablone nach molekularbiologischer Vorbehandlung. OPG der Implantatpositionen. Festsitzende provisorische Versorgung unmittelbar post OP.

Patienten	Ox-LDL (U/L)*		Homocystein (µmol/L)**		Thiole (µmol/L) ***	
	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
P1	258,01	120	12,9	8,3	252,89	471,34
P2	179,64	80	17,4	8,5	203,43	389,23
P3	182,69	85	21,8	9,7	295,84	368,19
P4	166,41	95	13,1	9,7	194,12	338,82
P5	228,1	70	10,1	8,5	243,55	341,69

Tab. 2: Normbereiche: * <100 U/L; ** <10 µmol/L; *** >310 µmol/L

Quelle: Prof. Dr. Dr. König/Grafik: Oemus Media AG

PN Adresse

Dr. Rolf Briant
Kaiser-Wilhelm-Ring 50
50672 Köln
Tel.: 02 21/12 30 12
Fax: 02 21/13 59 42
E-Mail: info@dr-briant.de
www.dr-briant.de
www.sanfte-implantologie.de