

Regeneration und Heilungsrate bei dentalen Implantationen

Die Bedeutung der mitochondrialen Funktionsfähigkeit

Die Zahl zahnärztlicher implantologischer Maßnahmen nimmt stetig zu. 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 mittels 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.

Prof. Dr. Dr. Brigitte König/Magdeburg, Dr. Bernd Neuschulz/Hamel, Dr. Rolf Briant/Köln

■ 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 feststehendem (zumindest provisorischem) Zahnersatz zu versorgen.

Die vorliegende Ausarbeitung dient dem Zweck, die herausragende Bedeutung der mitochondrialen Funk-

tionsfähigkeit 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



Fall I: ♀ 45 Jahre, Oberkiefer – **Abb. 1:** OPG der Ausgangssituation, generalisierte Parodontitis. – **Abb. 2:** Klinische Situation 4,5 Wochen post extraktionem nach molekularbiologischer Vorbehandlung. – **Abb. 3:** Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT.



Abb. 4: Feststehende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post op. – **Abb. 5:** Definitive feststehende Rekonstruktion, eingesetzt 1,5 Wochen post op. – **Abb. 6:** Kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.



Abb. 7: Unterkiefer. Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT.
Abb. 8: Festsitzende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post op.
Abb. 9: Definitive festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt 1,5 Wochen post op.
Abb. 10: Kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

kann die Zielscheibe eines Angriffs durch „Oxidativen Stress“ werden, was zum Auftreten verschiedener Krankheiten führen kann, u.a. zu Atherosklerose, Diabetes, Rheuma und Infektionskrankheiten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein oxidatives/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 nach der Implantations-OP eine nachhaltige Verkürzung der Regenerations- und Heilungsphase erzielt werden kann.

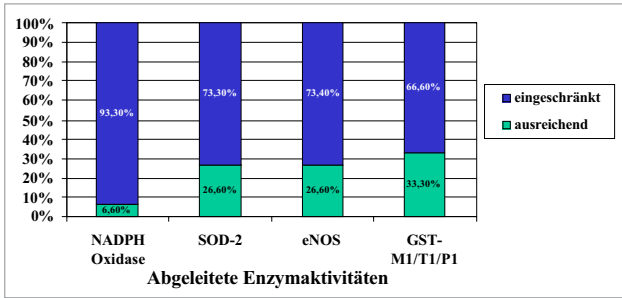
Ergebnisse

In die Untersuchungen wurden 15 potenzielle Implantatpatienten und 5 Kontrollpersonen ohne Anzeichen einer Parodontitis einbezogen.

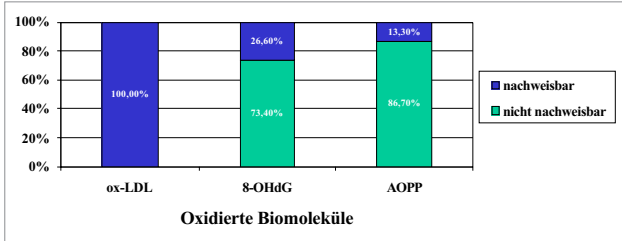
Funktionsfähigkeit antioxidativer Enzyme

Die Abschätzung der Empfänglichkeit 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 radikalische und nichtradikalische Oxidantien metabolisieren. Definierte genetische Varianten der entsprechenden 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 (16Ala), die zu einem weiteren Anstieg der ROS-Belastung führt. ROS werden nicht nur endogen, 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 NO-Synthase (eNOS) und die Glutathion-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 eNO-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 (IL)-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 Gewebs-



Grafik 1: Funktionsfähigkeit antioxidativer mitochondrialer und nicht-mitochondrialer Enzymsysteme bei potenziellen Implantatpatienten (n=15).



Grafik 2: Schaden an Biomolekülen durch „Oxidativen Stress“ (n=15).

schädigungen. 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 (Grafik 1).

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) wider. 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 mitochondrialen 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

Zahnersatz auf Implantaten

Suprastruktur keramisch verblendet

An Mesostrukturen verriegelte Suprastruktur monometallisch aus **TITAN** spannungsfreie Passung durch SAE Funktionseinsion Langfristige Osseointegration



20 Jahre Erfahrung!
Ihr fachkompetenter Partner für Zahnersatz auf Implantaten



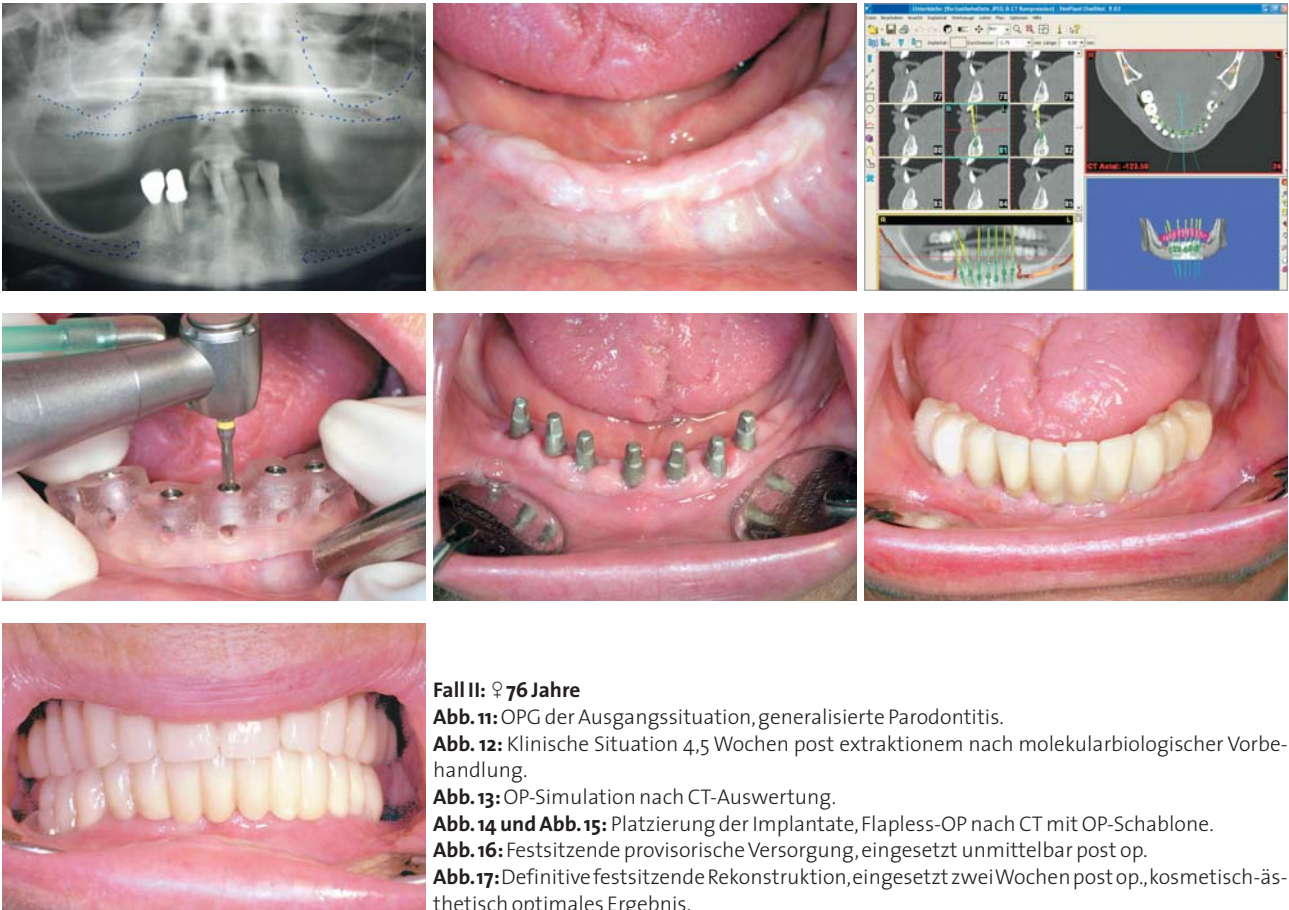
Rübeling
Katalog Zahnersatz auf Implantaten
Zahnarzt- und Patienten-Information sowie Abrechnungshilfe!
Bitte anfordern!

Rübeling Dental-Labor
27580 Bredenehaven
Telefon: 0471 / 984 87-0
Telefax: 0471 / 984 87-44
E-Mail: info@ruebeling.de



Rübeling + Klar Dental-Labor
12681 Berlin
Telefon: 030 / 54 99 34-0
Telefax: 030 / 54 99 34-111
E-Mail: info@ruebeling-klar.de

www.ruebeling.de



Fall II: ♀ 76 Jahre
Abb. 11: OPG der Ausgangssituation, generalisierte Parodontitis.
Abb. 12: Klinische Situation 4,5 Wochen post extraktionem nach molekularbiologischer Vorbehandlung.
Abb. 13: OP-Simulation nach CT-Auswertung.
Abb. 14 und Abb. 15: Platzierung der Implantate, Flapless-OP nach CT mit OP-Schablone.
Abb. 16: Festsitzende provisorische Versorgung, eingesetzt unmittelbar post op.
Abb. 17: Definitive festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt zwei Wochen post op., kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

Patienten festzustellen. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen Prozessen und antioxidativer Reserve besteht. Oxidativer Stress führte bereits zur Akkumulation oxidativer Defekte (Grafik 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 Glutathion, SOD-2 und Glutathionperoxidase 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 letzterem gehören Metabolite wie Glutathion 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 Peroxid-Spiegeln im Serum zeigten zehn Patienten kompensatorisch erhöhte Aktivitäten der antioxidativ wirksamen Enzyme SOD-2, Glutathionperoxidase und -reduktase. Die Konzentrationen an den nichtenzymatischen Antioxidantien, z.B. der Proteinthiole und des Glutathions, waren bei allen Patienten deutlich erniedrigt. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass im Rahmen eines

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

Tab. 1

mitochondrialen Stresses, z.B. durch ox-LDL, die intrazelluläre Konzentration des mitochondrialen H_2O_2 -Scavengers Glutathion (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 antioxidativen/oxidativen Ungleichgewichtes ausgewählt und einem standardisierten präoperativen therapeutischen Vorbereitungsprozedere mit MitoCur® HG (Adler Apotheke, Niederfischbach) für eine Gesamtdauer von vier Wochen unterworfen. Die Zusammensetzung (Tab. 1) an Substanzen und Konzentrationen ist derart gewählt, dass die Defizite an antioxidativen Kapazitäten ausgeglichen werden. Dies geschieht sowohl durch die direkte Zufuhr der fehlenden Antioxidantien als auch durch die Bereitstellung von essenziellen Komponenten für antioxidativ wirksame Enzymsysteme (z.B. SOD-2) und durch antioxidativ wirksame Moleküle (z.B. Glutathion). Anschließend wurden als Biomarker für „Oxidativen Stress“ exemplarisch die Parameter ox-LDL, Homocystein und Glutathion ausgewählt. Alle Parameter befanden sich nun im Referenzbereich (Tab. 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, das in der Studie eingesetzte Operationsprotokoll als standardisiertes präoperatives Vorbereitungsprocedere einzusetzen. Minimalinvasives operatives Handling nach molekularbiologischem präoperativen Management soll an drei klinischen Fällen dargestellt werden.

Material und Methoden

Homocystein, Folsäure und Vitamin B12 wurden mit dem Immulite® von DPC Biermann (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-

ANZEIGE

K.S.I.-Bauer-Schraubenimplantat

„Der klassische Einteiler für alle Fälle“



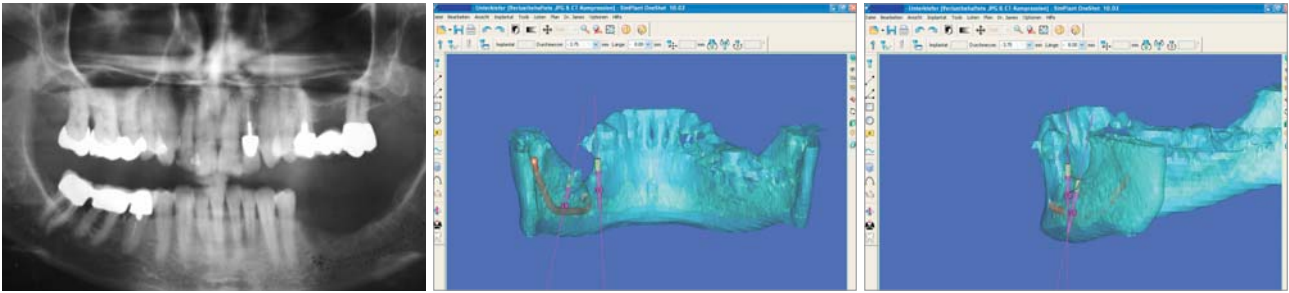
Besuchen Sie uns auf der IDS in Köln
Halle 10.2, Gang 5, Stand 048

- primärstabil
- sofortbelastbar
- minimalinvasiv
- transgingival

CE 0482

K.S.I.-Bauer-Schraube

Beconrenning 14 · 61231 Bad Nauheim
Tel. 0 60 32 / 3 19 11 · Fax 0 60 32 / 4 5 0 7



Fall III: ♀ 49 Jahre – Abb. 18: OPG der Ausgangssituation, beachte das obsolete Knochenangebot. – Abb. 19 und Abb. 20: OP-Simulation nach CT-Auswertung für Implantation Regionen 35 und 37.



Abb. 21: Differenzialdiagnostische CT-Auswertung zur Anfertigung der OP-Schablone. – Abb. 22 und Abb. 23: Platzierung der Implantate, Flapless-OP mit OP-Schablone nach molekularbiologischer Vorbehandlung.



Abb. 24: OPG der Implantatpositionen. – Abb. 25: Festsitzende provisorische Versorgung unmittelbar post op. – Abb. 26: Definitive festsitzende Rekonstruktion, eingesetzt 2,5 Wochen post op., kosmetisch-ästhetisch optimales Ergebnis.

	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

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

Tab. 2

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.

Als Implantatsystem wurde die einphasige sofort belastbare K.S.I.-Bauerschraube (K.S.I.-Bauer-Schraube GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) verwendet. ■

■ KONTAKT

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

Web: www.dr-briant.de, www.sanfte-implantologie.de