

KAI-HENDRIK BORMANN¹
CONSTANTIN STÜHMER¹
MARCEL Z'GRAGGEN²
HORST KOKEMÜLLER¹
MARTIN RÜCKER¹
NILS-CLAUDIUS GELLRICH¹

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Strasse 1
D-30625 Hannover

² Privatpraxis
Ottoplatz 21
CH-7000 Chur

Korrespondenzadresse

Dr. Kai-Hendrik Bormann
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Strasse 1
30625 Hannover
Tel. +49 511 532-5457
Fax +49 511 532-4740
E-Mail: bormann.kai-hendrik@
mh-hannover.de

Schweiz Monatsschr Zahnmed 120:
516–520 (2010)

Zur Veröffentlichung angenommen:
23. November 2009

IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis

Eine Literaturübersicht

Schlüsselwörter: Periimplantitis, Interleukin-1 Polymorphismus, Implantate

Zusammenfassung Der wichtigste ätiologische Faktor für eine Periimplantitis mit Knochenabbau ist die Biofilmmakkumulation und die damit verbundene entzündliche Erkrankung der Gewebe um osseointegrierte Implantate. Hierbei wird zwischen einer periimplantären Mukositis und einer Periimplantitis unterschieden. Erstere bezeichnet eine reversible Entzündung der das Implantat umgebenden Weichgewebe. Bei der Periimplantitis kommt es zusätzlich zu einem progressiven Knochenverlust um das osseointegrierte Implantat.

Ziel dieses Artikels ist es, eine Literaturübersicht über einen möglichen Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis darzustellen.

Es wurden Recherchen in der Literaturdatenbank Pubmed und Web of Knowledge durchgeführt und insgesamt 27 relevante Artikel

gefunden. Von diesen Artikeln kommen 4 Autorengruppen zu dem Schluss, dass kein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis besteht. Mehrfach wird IL-1 Polymorphismus mit dem progressiven periimplantären Knochenverlust in Verbindung gebracht. Andere Arbeiten belegen, dass in der Sulkusflüssigkeit (GCF) entzündeter Implantate die Entzündungsmediatoren und auch IL-1 β signifikant erhöht waren.

Viele Studien dokumentieren, dass der IL-1 Polymorphismus nicht alleine als Risikofaktor für den periimplantären Knochenabbau angesehen werden kann, wohl aber in Kombination mit einem gesteigerten Zigarettenkonsum eine grosse Assoziation zu periimplantärem Knochenverlust aufweist.

Weitere Studien sind erforderlich, um mögliche Zusammenhänge zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis zu eruieren.

Einleitung

Die Plaqueakkumulation und die damit verbundene entzündliche Erkrankung der Gewebe gilt allgemein als wichtigster ätiologischer Faktor sowohl für die Entstehung der Parodontitis (SOCRANSKY & HAFFAJEE 1992) als auch der Periimplantitis mit periimplantärem Knochendefekt (LEONHARDT ET AL. 1992, LANG ET AL. 1993, ALBREKTSSON ET AL. 1994). Der klinische Verlauf wird jedoch von der Wirtantwort auf bakterielle Noxen beeinflusst (OFFENBACHER 1996, PAGE ET AL. 1997).

Dieser unterschiedliche Krankheitsverlauf kann individuellen Faktoren eines jeden Patienten zugeordnet werden. Man unterscheidet zwischen verhaltensbedingten (Rauchen, Stress),

systemischen (Diabetes, Osteoporose) und genetischen Risikofaktoren.

Untersuchungen bei Zwillingen lassen darauf schliessen, dass der wichtigste Faktor im unterschiedlichen Verlauf der Parodontalerkrankung der genetische Faktor ist (MICHALOWIZ ET AL. 2000).

In epidemiologischen Studien, welche die Progression des Attachmentverlustes bei Parodontitispatienten untersucht haben, wurden unterschiedliche Krankheitsverläufe festgestellt. Während bei der einen Patientengruppe praktisch kein fortschreitender Attachmentverlust festzustellen ist, verliert die andere Patientengruppe rasch parodontales Attachment, was schlussendlich zu Zahnverlust führen kann (HUYNH-BA 2008).

Dies zeigen sowohl Studien der behandelten (HIRSCHFELD & WASSERMANN 1978) als auch der unbehandelten (LÖE ET AL. 1986) Parodontitis.

Lipopolysaccharide (LPS) aus den Zellwänden gramnegativer Bakterien induzieren bei Monozyten und Makrophagen die Ausschüttung von Zytokinen (proinflammatorische Mediatoren) wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). Diese Mediatoren stimulieren zum Beispiel Fibroblasten zur Produktion von Prostaglandinen (PGE2) und Metalloproteinasen (MMP). PGE2 und MMP führen zum Abbau von Alveolarknochen und zur Zerstörung von extrazellulärer Matrix.

Gene, welche die Immunantwort modulieren, spielen eine Hauptrolle in der unterschiedlichen Ausprägung des Parodontitis Schweregrads (WOO 2000).

In der Pathogenese der Parodontitis spielt das IL-1 eine wichtige Rolle. Es ist bei den folgenden Schritten der unspezifischen Abwehr beteiligt. Es reguliert den Austritt der Granulozyten aus den Gefäßen und stimuliert PGE2 und MMP, wodurch die extrazelluläre Matrix und der Alveolarknochen zerstört werden. Darüber hinaus stimuliert es die humorale, spezifische Immunantwort.

Die IL-1 Sekretion wird genetisch gesteuert. NICKLIN ET AL. beschrieben 1994, dass es 3 Gene sind, welche die Interleukinproduktion steuern: IL-1-A, IL-1-B und IL-Rezeptor-Antagonist oder IL-1-RN. Gen IL1-A synthetisiert das proinflammatorische Protein IL-1 α , desgleichen das Gen IL-1-B, das proinflammatorische Protein IL-1 β kodiert. IL-1RN kontrolliert die Synthese des Rezeptorantagonisten, welcher die Wirkung von IL-1 α und IL-1 β hemmt.

Bei beiden Polymorphismen trägt Allel 1 an der jeweiligen Position ein Cytosin (C), während sich beim veränderten Allel 2 an der Position ein Thymin (T) befindet. Wenn beide Genorte Allel 2 aufweisen wird der Patient als «Genotyp positiv» bezeichnet. IL-1-Genotyp-positive Patienten haben eine starke Überproduktion des Entzündungsmediators Interleukin-1 und zeigen ein erhöhtes Parodontitisrisiko.

KORNMAN ET AL. konnten 1997 bei einer nordeuropäischen Population von Nichtrauchern nachweisen, dass bei IL-1-Genotyp-positiven Patienten 6,8-mal häufiger eine chronische, moderate bis schwere Parodontitis diagnostiziert werden konnte als bei Genotyp negativen Patienten.

Basierend auf dieser Studie wurden Gentests für die Parodontitisanfälligkeit auf den Markt gebracht. In dieser Studie von Kornman und Kollegen dienten 18 Nichtraucher mit einer moderaten bis schweren Parodontitis als Probanden.

Tatsächlich wird bei kommerziell erhältlichen Interleukin-Gentests Allel 2 von IL-1A+4845 anstelle von IL-1A-889 nachgewiesen, weil beide konkordant sind. Es ist technisch einfacher, IL-1A+4845 zu testen. Neuerdings wurde die Nomenklatur geändert: Der Polymorphismus von IL-1B+3953 wurde zu IL-1B+3954 umbenannt (ARMITAGE ET AL. 2000).

Diese Änderung in der Terminologie ist wichtig, um die nachfolgenden Studien in dieser Arbeit richtig zu interpretieren.

Ziel dieses Beitrages ist eine Literaturübersicht über einen möglichen Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis.

Materialien und Methode

Es wurden Recherchen in der Literaturliteraturdatenbank Pubmed durchgeführt (www.pubmed.gov [letzter Zugriff 28. 10. 2008]). Dabei wurde in 3 Durchgängen mit folgenden Suchstrategien gearbeitet:

1. Durchgang: «peri implantitis IL-1»
2. Durchgang: «dental implants IL-1»
3. Durchgang: «dental implants peri implantitis IL-1»

Weitere Recherchen wurden in der Datenbank Web of Knowledge unternommen (<http://apps.isiknowledge.com>) (letzter Zugriff 28. 10. 2008). Es wurde mit den Begriffen «interleukin peri implantitis» gesucht.

Resultate

In drei Suchdurchgängen mit unterschiedlichen Suchbegriffen und Suchkombinationen konnten insgesamt 27 relevante Artikel zu den Stichwörtern «dental implants», «periimplantitis», «IL-1», «interleukin peri implantitis» und deren Kombinationen gefunden werden.

Die gefundenen Artikel konnten in fünf Gruppen unterteilt werden:

1. IL-1 Polymorphismus hat keinen Zusammenhang mit einer Periimplantitis.
2. Der Einfluss des IL-1 Polymorphismus auf eine Periimplantitis ist unklar.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis.
4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis in Zusammenhang mit bestimmten Risikofaktoren.
5. Weitere Untersuchungen und Betrachtungen zu Interleukin-1 Polymorphismus und Implantaten.

1. IL-1 Polymorphismus hat keinen Zusammenhang mit einer Periimplantitis.

Dieser Gruppe lassen sich die Artikel von HULTIN ET AL. (2002), ROGERS ET AL. (2002), CAMPOS ET AL. (2005) und DE BOEVER & DE BOEVER (2006) zuordnen. Insgesamt sind in diesen 5 Studien 239 Patienten untersucht worden.

2. Der Einfluss des IL-1 Polymorphismus auf eine Periimplantitis ist unklar.

Zu diesem Ergebnis kamen die Untersuchungen von GREENSTEIN & HART (2002), HWANG & WANG (2007) und LACHMANN ET AL. (2007a, b). Während sich die erstgenannte Gruppe auf die unklare Datenlage aus der Parodontologie beziehen, hatten LACHMANN ET AL. insgesamt 50 Patienten in ihre Untersuchungen einbezogen. Die letztgenannten Autoren kommen zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, um einen Zusammenhang zwischen IL-1 und Implantatverlust herzustellen.

3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis.

In diese Gruppe lassen sich die Mehrzahl der gefundenen Artikel einordnen.

KAO ET AL. (1995), PANAGAKOS ET AL. (1996), CURTIS ET AL. (1997), SALCETTI ET AL. (1997), MURATA ET AL. (2002), SHIMPUKU ET AL. (2002), LAINE ET AL. (2006), MACHTEI ET AL. (2006) und YING ET AL. (2007) konnten einen Zusammenhang aufzeigen. Insgesamt wurden 259 Patienten in die Studien eingeschlossen, wobei es sich bei Curtis et al. um einen Einzelfall handelt.

4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis bei Anwesenheit bestimmter Risikofaktoren.

Zu diesem Ergebnis kommt die Literaturübersicht von ANDREIOTELLI ET AL. (2008), die 88 Artikel beinhaltet, und die Untersuchungen von JANSSON ET AL. (2005), GRUICA ET AL. (2004),

FELOUTZIS ET AL. (2003), ATAOLU ET AL. (2002) und WILSON & NUNN (1999). Diese fünf Studien schlossen 1113 Patienten ein.

5. Weitere Untersuchungen und Betrachtungen zu Interleukin-1 Polymorphismus und Implantaten.

Hierzu zählt die Arbeit von SCHULTZE-MOSGAU ET AL. (2006), die die Zytokinmenge im periimplantären Gewebe bestimmt haben, die Arbeit von SPYROU ET AL. (2002), die in vitro die auf verschiedenen Implantatoberflächen von Osteosarkomzellen abgegebenen Faktoren bestimmt haben und die Arbeit von PIETRUSKI ET AL. (2001), die Blutanalysen von Implantatpatienten auf Faktoren durchgeführt haben.

Diskussion

Wie eingehend erwähnt, konnten vier allgemeine Tendenzen in den insgesamt 29 Studien erkannt werden, und es wurden die Gruppen eins bis vier gebildet. Die einzelnen Gruppen werden nachfolgend diskutiert, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede innerhalb der Gruppen werden herausgearbeitet.

Die Autoren DE BOEVER & DE BOEVER (2006), CAMPOS ET AL. (2005), ROGERS ET AL. (2002), HULTIN ET AL. (2002) der ersten Gruppe erkannten keinen Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis.

Arbeiten aus der Parodontologie zeigten, dass Genotyp-positive Patienten weniger Attachmentgewinn nach erfolgter Parodontaltherapie aufweisen als Genotyp-negative Patienten (DE SANCTIS & ZUCHELLI 2000) und ein höheres Risiko für Zahnverlust in der Phase der überwachten Heilung haben (MC GUIRE & NUNN 1999).

HULTIN ET AL. (2002) untersuchten die IL-1 β -Konzentration in der periimplantären Sulkusflüssigkeit und fanden keinen Unterschied in der IL-1 β -Konzentration von gesunden und erkrankten Implantaten. TSAI ET AL. (1995) zeigten hingegen, dass die IL-1 β -Konzentration in der Sulkusflüssigkeit bei Parodontitiszähnen höher ist als bei gesunden Zähnen. Ebenso berichteten KAO ET AL. (1995), PANAGAKOS ET AL. (1996) und CURTIS ET AL. (1997) über eine erhöhte IL-1 β -Konzentration bei Implantaten mit Periimplantitis, was im Widerspruch zu den Resultaten von HULTIN steht.

In der zweiten Studiengruppe (HWANG & WANG 2007, LACHMANN ET AL. 2007a, b) wird ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis nicht ausgeschlossen, der Einfluss des Genpolymorphismus ist aber unklar. Weiterführende Arbeiten zu diesem Thema seien erforderlich (HUYNH-BA ET AL. 2008).

LACHMANN ET AL. (2007a) zeigten mit ihrer Studie, dass IL-1 Polymorphismus nur einen geringen Einfluss auf die sulkuläre periimplantäre Immunantwort hat. Die Autoren weisen aber explizit darauf hin, dass die gewonnenen Resultate durch die Studienanordnung womöglich beeinflusst worden sind. Die Patientenanzahl, die unterschiedlichen prothetischen Restaurationstypen, die verschiedenen Implantattypen und das heterogene Patientenalter könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Quantitative Mengenvergleiche und Konzentrationsmessungen von immunologischen Entzündungsparametern sind mit der Literatur nicht immer übereinstimmend. Die Untersucher verwenden unterschiedliche biochemische Materialien, und die gewonnenen Daten sind oft gepoolt oder als Konzentration pro Implantatseite anstelle des Gingivalen und der Periimplantären Sulkusflüssigkeits-Volumens gerechnet (LACHMANN ET AL. 2007b).

HWANG & WANG (2007) bezeichnen zwar einen positiven IL-1 Genotyp als relative Kontraindikationen neben weiteren Fak-

toren, die Autoren weisen aber darauf hin, dass zum jetzigen Zeitpunkt nicht genug Evidenz vorliegt, um Implantatverluste mit IL-1 positivem Genotyp in Verbindung zu bringen.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt HUYNH-BA ET AL. 2008. Vergleichbar mit der patientenbezogenen Risikoeinschätzung nach erfolgter Parodontaltherapie (LANG & TONETTI 2003), stellt die genetisch festgelegte Prädisposition zur Periimplantitis nur eine von mehreren Komponenten dar (HUYNH-BA ET AL. 2008).

Einen kritischen Standpunkt vertreten auch GREENSTEIN & HART (2002). Es ist den Autoren unklar, wie die Resultate eines Gentests die Periimplantitistherapie des Praktikers beeinflussen sollen.

Eine dritte Gruppe von Studien kommt zu dem Schluss, dass es eine Beziehung zwischen Periimplantitis und IL-1 Polymorphismus gibt.

YING ET AL. (2007) zeigen einen Zusammenhang zwischen den Trägern von IL-1B-511 Allel II/II und dem progressivem Knochenverlust bei Parodontitis. Die Versuchsanordnung schließt die gängigen Risikofaktoren, wie sie JENSEN ET AL. (1998) definierten, wie Rauchen, Plaqueakkumulation, mechanische Belastung und insuffiziente Knochenqualität, aus. Die Gruppe um Ying kommt zu dem Schluss, dass das höhere Knochenverlustrisiko der IL-1B-Homozygoten-Träger durch die erhöhte Produktion des Entzündungsmediators IL-1 β verursacht wird. Dies entspricht den Ergebnissen von SHIMPUKU ET AL. (2003).

Es wäre interessant, den Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und periimplantärem Knochenabbau auch bei anderen Populationen zu untersuchen.

Die ermittelten Daten für den durchschnittlichen Knochenverlust aus der Arbeit von MACHTEI ET AL. (2006) stimmen mit den Resultaten von SNAUWAERT ET AL. (2000) und CARLSSON ET AL. (2000) überein, obwohl ein direkter Datenvergleich aufgrund unterschiedlicher Studiendauer und Implantatplattformen schwierig ist. Die erhaltenen Resultate der erstgenannten Gruppe zeigen keine Korrelation zwischen der Immunantwort und den klinischen Entzündungsparametern. Dies korreliert mit den Untersuchungen von HULTIN ET AL. (2002), steht aber im Widerspruch zu den Daten von PANAGAKOS ET AL. (1996).

Polymorphismen im Interleukin-Gencluster sind mit Parodontitiden assoziiert (KORNMAN ET AL. 1997, LAINE ET AL. 2001). LAINE ET AL. (2006) untersuchten den IL-1 Gencluster-Polymorphismus im Zusammenhang mit Periimplantitiden und haben in dieser Arbeit eine Veränderung im Interleukin-Gencluster aufgedeckt. Diese Veränderung im IL-1 Rezeptorantagonisten (RN) schwächt den natürlichen Gegenspieler von IL-1, sodass in der Folge das Interleukin-1 seine entzündungsfördernde Wirkung ungehemmt entfalten kann. Treten beide Genveränderungen gleichzeitig auf, verstärken sich Überproduktion und verminderte Hemmung von Interleukin-1 zu einem noch stärker erhöhten Parodontitis-Risiko. LAINE (2006) attestiert der Genveränderung am Rezeptorantagonisten (RN), unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Bakterienbelastung oder Rauchen, einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf einer Parodontalerkrankung. Dies steht im Widerspruch zu anderen Autoren, welche bei einer Periimplantitis die Bakterienbelastung (LEONHARDT ET AL. 1992, LANG ET AL. 1993) und das Rauchen (FELOUTZIS ET AL. 2003, GRUICA ET AL. 2004) als Haupttrisikofaktor bezeichnen. In der Kontrollgruppe mit gesunden Implantaten war der Anteil an Rauchern mit 45% deutlich geringer als in der Studiengruppe mit Periimplantitis, in welcher der Raucheranteil 76% betrug.

Die Ergebnisse von MURATA ET AL. (2002), welche die IL-1 β -Konzentration in der periimplantären Sulkusflüssigkeit als Indikator für eine periimplantäre Entzündung bezeichnen, stimmen mit den Daten von SALCETTI ET AL. (1997), CURTIS ET AL. (1997), PANAGAKOS ET AL. (1996) und KAO ET AL. (1995) überein. Hingegen stehen sie im Widerspruch zu den Resultaten von HULTIN ET AL. (2002) und LACHMANN ET AL. (2007a).

SHIMPUKU ET AL. (2003) zeigten, dass der beginnende Knochenverlust, welcher in dieser Studie untersucht wurde, scheinbar nicht von bakteriellen Noxen verursacht wird. Vielmehr soll dieser Knochenverlust von einer «nicht infektiionsbedingten Knochenresorption» ausgehen, da diese Resorption bereits vor der sogenannten «Abutment-Connection» stattfand. Diese Arbeit zeigt den Zusammenhang zwischen IL-1B-511 2/2 Polymorphismus und Implantatknochenverlust. Der Nachweis von IL-1B-511 könnte ein genetischer Marker für den beginnenden nicht toxin-assoziierten Knochenverlust um Implantate sein. Der periimplantäre Knochenverlust nach der «Abutment-Connection» kann mit IL-1A-889 und IL-1B-3954 Polymorphismus in Verbindung gebracht werden (KORNMAN ET AL. 1997).

Das Ergebnis des Case reports von CURTIS ET AL. (1997) ist aufgrund der Einzelfallbeschreibung von untergeordneter Bedeutung. Es steht aber in Einklang mit den Resultaten von SAITO ET AL. (1991). Die Gruppe um Saito konnte nachweisen, dass die IL-1 β -Menge in direktem Zusammenhang mit Plaquebakterien-bedingter Toxinausschüttung und der Kraft der mechanischen Belastung steht.

SALCETTI ET AL. (1997) dokumentierten die vermehrte Anwesenheit der parodontalpathogenen Keime *Prevotella nigrescens* (pn), *Peptostreptococcus micros* (pm) sowie *Fusobacterium nucleatum* (Fn) bei einer Periimplantitis. HAFFAJEE ET AL. (1988) konnten pm in grosser Anzahl in parodontalen Taschen nachweisen. *Peptostreptococcus micros* wurde als sogenannter Schlüsselkeim für die Diagnostik von Parodontitis und Periimplantitis in Betracht gezogen. MOMBELLI ET AL. (1995) kamen zu der Erkenntnis, dass parodontal erkrankte Zähne eine wichtige Bakterienquelle für die Kolonisation von Implantaten sind. Dabei modulieren PGE₂ und IL-1 β den Entzündungsprozess und spielen eine Hauptrolle in der Destruktion von Knochen und Bindegewebe. Dies steht wiederum in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SALCETTI ET AL. (1997) die belegten, dass in der Sulkusflüssigkeit (GCF) die Entzündungsmediatoren PGE₂ und IL-1 β signifikant erhöht waren.

PANAGAKOS ET AL. (1996) zeigen in ihrer Arbeit, dass die Messung von Zytokinen ein hilfreiches Instrument sein kann, um periimplantäre Erkrankungen zu diagnostizieren und den Therapieerfolg bei der Behandlung der Periimplantitis mit fortgeschrittenem Knochenabbau zu überprüfen.

Weshalb eine Periimplantitis mit moderatem Knochenabbau eine bedeutend höhere IL-1 β -Konzentration aufweist als eine Periimplantitis mit fortgeschrittenem Knochenabbau, könnte im Umfeld der akuten Entzündung im Vergleich zum hauptsächlich chronischen Charakter bei der Periimplantitis mit grossem Knochenabbau zu finden sein.

Periimplantäre Erkrankungen können klinisch durch Sondieren oder radiologisch festgestellt werden. Erhöhte Sondierungstiefen werden bei Recallbehandlungen erst spät wahrgenommen. Radiologisch ist der Knochenverlust erst bei signifikanter Demineralisation und Verlust der kortikalen Lamelle diagnostizierbar (BENDER & SELTZER 1961).

Eine frühe Diagnostik erlaubt eine frühe Intervention, um den Gewebeschaden zu minimieren und den therapeutischen Erfolg zu erhöhen. Die IL-1 β -Konzentration als frühzeitiger

Entzündungsmarker wird von KAO ET AL. (1995) und MASADA ET AL. (1990) als nützlich beurteilt.

Eine vierte Gruppe von Autoren sieht einen Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis bei Anwesenheit bestimmter Risikofaktoren.

ANDREIOTELLI ET AL. (2008) kommen in ihrer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass ein synergistischer Effekt zwischen Rauchen und IL-1-Genotyp-positivem Genpolymorphismus besteht, der sich in einer statistisch erhöhten Implantatverlustrate zeigt. Dies stimmt mit Arbeiten von JANSSON ET AL. (2005) und FELOUTZIS ET AL. (2003) überein.

Die Prävalenz der positiven IL-1-Genotypen, welche JANSSON ET AL. (2005) in ihrer Studie erhielten, entspricht den Resultaten aus anderen Untersuchungen (GORE ET AL. 1998, MC GUIRE & NUNN 1999, LAINE ET AL. 2001). In der vorliegenden Arbeit von Jansson und Mitarbeiter wurde darauf hingewiesen, dass Raucher eine höhere Implantatverlustrate aufwiesen als Nichtraucher, der Unterschied war aber nicht signifikant. BAIN & MOY (1993) hingegen bezeichneten das Rauchen als prädisponierenden Hauptfaktor für einen Implantatverlust. Weitere Autoren bestätigen einen synergistischen Effekt von Rauchen und positivem IL-1 Genotyp, was zu einer signifikant erhöhten Implantatverlustrate führt (WILSON & NUNN 1999, GRUICA ET AL. 2004).

In der Studie von GRUICA ET AL. (2004) waren 36% der Patienten IL-1-Genotyp-positiv, was früheren Studien über die Kaukasische Population entsprach (KORNMAN ET AL. 1997, GORE ET AL. 1998, LANG ET AL. 2000, FELOUTZIS ET AL. 2003). Der Anteil an Rauchern mit 29% der Patienten entsprach im Landesdurchschnitt dem der Schweiz (JANIN-JAQUAT & FRANCOIS 1999). Die Ergebnisse dieser Resultate stimmen mit den Ergebnissen von FELOUTZIS ET AL. (2003) überein.

FELOUTZIS ET AL. (2003) untersuchten den Einfluss des Rauchens auf den periimplantären Knochenverlust nach Eder prothetischen Rekonstruktion und nach einer Beobachtungsphase von durchschnittlich 5,6 Jahren. Die Implantate waren der bakteriell bedingten Entzündung ausreichend lange ausgesetzt. In der Erhaltungsphase gab es nur einen Patienten, der mehrere Implantate verlor. Deshalb wurde nicht der Implantatverlust als Variable gewählt, sondern der absolute und der jährliche Knochenverlust um die Implantate. Der IL-1-Genotyp-Status verursachte keinen Knochenverlust bei Nichtrauchern. IL-1 Polymorphismus alleine kann wahrscheinlich nicht als Risikofaktor für periimplantären Knochenverlust betrachtet werden. Dies stimmt mit den Resultaten von WILSON & NUNN (1999) und HUYHN-BA ET AL. (2008) überein.

ATAOGLU ET AL. (2002) fanden heraus, dass der IL-1 β -Level in PICF von entzündeter periimplantärer Gingiva bei Nichtrauchern erhöht ist. Die Raucher zeigten ein signifikant tieferes IL-1-beta-Niveau in der PICF. PAULETTO ET AL. (2000) kamen zu ähnlichen Resultaten und stellten die Hypothese auf, dass die neutrophilen Granulozyten anstelle einer Migration in den periimplantären Sulkus vermutlich im periimplantären Gewebe verweilen. Dieser Prozess ist vergleichbar mit der Leukozytendysfunktion bei Rauchern. Sie produzieren und sezernieren Zytokine, was folglich zu einem erhöhten Abbau von Bindegewebe und Alveolarknochen führt.

Man unterscheidet zwei Mechanismen für einen Implantatverlust, den frühen Implantatverlust im ersten Jahr nach erfolgter Implantation und einen späten Implantatverlust, der frühestens ein Jahr nach Implantation eintritt. Bei WILSON & NUNN (1999) ging eine hohe Anzahl an Implantaten (18/33) im ersten Jahr verloren. Dieser schnelle Implantatverlust kann als eine biologische Antwort des Knochens auf die Implantat-

position oder andere traumatische Faktoren zurückgeführt werden und weniger auf eine primär bakteriell bedingte Entzündung. Es könnte durchaus sein, dass der IL-1 Polymorphismus einen grösseren Einfluss auf die Periimplantitis hat. Dies kommt aber aufgrund der wenigen späten Implantatverluste in der vorliegenden Studie statistisch nicht zum Tragen. Darüber hinaus ist das Rauchen ein solch grosser Risikofaktor, insbesondere für den frühen Implantatverlust, dass dieser Risikofaktor den Einfluss des IL-1 Polymorphismus maskieren kann (ANDREIOTELLI ET AL. 2008, KORNMANN ET AL. 1997). In der vorliegenden Studie von WILSON & NUNN (1999) waren 27 von 62 Patienten (44%) Raucher. Zusätzlich war die Zahl der untersuchten Patienten zu gering, und es waren nur 2 Implantatsysteme und 2 verschiedene Implantatoberflächen vertreten. Es ist durchaus möglich, dass die Resultate mit anderen Systemen und Oberflächen unterschiedlich ausfallen würden.

Bezüglich unterschiedlicher Implantatoberflächen gibt die aktuelle Arbeit von SCHULTZE-MOSGAU ET AL. (2006) Aufschluss. Die signifikant erhöhte IL-1 β -Konzentration im periimplantären Gewebe vier Monate nach Implantation könnte durch die Lipopolysaccharidabsorption auf der Titanoberfläche zustande kommen. PERALA ET AL. (1992) kamen zu dem Erkenntnis, dass in Abhängigkeit des Implantattyps die Menge an IL-1 β variiert.

SPYROU ET AL. (2002) brachten mit ihrer Arbeit einen neuen Denkansatz in die Interleukin-Diskussion ein. Sie dokumentierten in ihrer In-vitro-Studie, dass IL-1 auch von osteoblastenähnlichen Osteosarkomzellen stammt. Die Monozyten/Makrophagen sind nicht die alleinigen Interleukin-Produzenten. GOWEN ET AL. (1983) zeigten, dass IL-1 in die Osteoklastenaktivierung involviert ist. IL-6 ist oft mit pathologischen Knochenkrankungen wie Morbus Paget, Rheumatoider Arthritis und postmenopausaler Osteoporose (MANOLAGAS & JILKA 1995) assoziiert. IL-1 und IL-6 induzieren die Osteoblastenaktivität, IL-18 hingegen hemmt dieselbe. Bezüglich der Oberflächenbe-

schaffenheit und Oberflächenszusammensetzung waren offensichtlich die osteoblastenähnlichen Osteosarkomzellen nicht fähig, auf der Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung signifikante Interleukinmengen zu produzieren. Es wird diskutiert, dass gewisse Metalle einen toxischen Effekt auf Zellen ausüben können (ANSELME ET AL. 2000).

In der Studie von PIETRUSKI ET AL. (2001) war die Serumkonzentration von IL-6 und IL-8 signifikant erhöht, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass die Stimulation der Zytokinfreisetzung weniger spezifisch ist als bei IL-1. Nicht nur Monozyten und Makrophagen, sondern auch neutrophile Granulozyten und Fibroblasten sind in die Freisetzung der Zytokine IL-6 und IL-8 involviert (TAKASHIBA ET AL. 1992). Da innerhalb 24 Stunden noch keine Stimulation mit bakteriellen Noxen auftreten kann, könnte dies der Grund sein, weshalb die IL-1-Konzentration einen Tag nach dem Eingriff keinen signifikanten Anstieg verzeichnete.

Generell ist zu beachten, dass in vielen der vorliegenden Studien die Patientenzahl zu klein war, um eine relevante statistische Aussage machen zu können. Bei anderen Studien wiederum waren im Studienaufbau Unzulänglichkeiten feststellbar, welche die Resultate teilweise infrage stellen. So war beispielsweise die Patientengruppe mit Periimplantitis durchschnittlich 10 Jahre älter als die gesunde Kontrollgruppe ohne Periimplantitis.

Nach derzeitiger Datenlage ist davon auszugehen, dass ein Zusammenhang zwischen IL-1 Polymorphismus und Periimplantitis besteht. Die Mehrzahl der Autoren kommt jedoch zu dem Schluss, dass weitere Risikofaktoren bestehen müssen, um diesen Zusammenhang belegen zu können. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die Datenlage zu festigen.

Literaturverzeichnis siehe englischen Text, Seite 514.