

## 16 Parodontale/periimplantäre Entzündungsprozesse mikrobieller Genese

### 16.1 Verlaufsstadien parodontaler Entzündungen

Der Terminus „Gingivitis“ bezeichnet sämtliche entzündliche Läsionen, die sich auf die marginale Gingiva beschränken – unabhängig von ihren Ursachen. Da die Gingiva zum Parodont und zur Mundschleimhaut gehört, kann es sich außer um Plaque-assoziierte Entzündungen auch um Plaque-unabhängige (viral oder endogen, z. B. medikamentös bedingte) Veränderungen oder generalisierte Wucherungen handeln. Akut ulzerierende Gingividen nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als die Ursache ihrer akuten, rasch fortschreitenden Verläufe nicht vollständig geklärt ist. Es wurde postuliert, dass es sich hierbei um fusospirochätäre Infekte handelt, die sich im Zusammenhang mit einer latenten Virusinfektion manifestieren. Aus akut ulzerierenden Gingividen entwickeln sich oft sehr schnell ulzerierende Parodontitiden, die immer mit irreversiblen Gewebeerlusten einhergehen. Auch die Ursachen lokaler Gingivawucherungen (Epliden) sind nicht abschließend geklärt.

In der Praxis stehen Biofilm-assoziierte Gingividen eindeutig im Vordergrund. Deren Verläufe können durch hormonelle Faktoren beeinflusst werden (z. B. Schwangerschaftsgingivitis). Klinisches Leitsymptom dieser Gingividen ist die Gingivablutung nach schonungsvollem Sondieren mit der stumpfen Parodontalsonde.

Gingividen weisen eine bidirektionale Beziehung zu den Biofilmen auf:

- Zum einen zeigten uns die experimentellen Gingivitis-Studien, dass ein unkontrolliertes Wachstum von supragingivalen Biofilmen zumindest bei unserer modernen Lebensweise bzw. die dadurch vorherrschende Reaktionslage des Immunsystems in den allermeisten Fällen zu Gingividen führt (Kap. 14.2.2). Hierbei ist die entzündliche Ausprägung in Relation zum Ausmaß der Plaqueakkumulation individuell sehr variabel und wird durch eine Reihe von Faktoren modifiziert, die in den Kap. 8 und Kap. 10 ausführlich besprochen wurden. Dennoch ist Gingivitis in der Bevölkerung weit verbreitet.
- Zum anderen sind die Plaquebildungsraten bei entzündeten Gingivae als Folge hoher Substratangebote (Sulkusflüssigkeit) verglichen mit entzündungsfreien Parodontien deutlich erhöht (Kap. 5.3.4).

Page und Schroeder beschrieben bereits im Jahre 1976 die pathohistologische Genese der Gingivitis und der Parodontitis [8]. Auch heute bilden ihre Beobachtungen noch immer die Basis für das Verständnis der Gingivitis- und Parodontitisentwicklung [4]. Die epochale Arbeit beschrieb den chronologischen Ablauf bei der Entstehung

einer initialen, frühen, etablierten und fortgeschrittenen entzündlichen Läsion im Parodont. Die **initiale Gingivitisläsion** ist kein pathologischer Zustand, sondern ein homöostatischer immunoinflammatorischer Zustand (► Abb. 14.14). Es liegen geringe Plaquemengen und blutungsfreie Parodontien mit Sondierungstiefen von 1–2 mm vor. Aus dem Sulkus sintern klinisch kaum wahrnehmbare Mengen an Sulkusflüssigkeit. Diese enthält einige Neutrophile, die den postkapillären Venolenplexus des subepithelialen Bindegewebes entstammen und durch das im Saumepithel produzierte Zytokin CXCL8 (alt: IL-8) in Richtung Sulkus gelockt werden.

Bei Jugendlichen entwickelt sich die **frühe Läsion** innerhalb von zwei Wochen ohne Plaquekontrolle aus der Initialläsion. Sie kann mit Hilfe des „Bluten auf Sondieren-Symptoms“ (BOP, Bleeding On Probing) diagnostiziert werden. Attachmentverluste (apikale Verschiebungen der Saumepithelien) liegen nicht vor, und die Sulkustiefen betragen bis zu 3 mm. Die eigentliche Entzündung beginnt mit der Aktivierung der alternativen Komplementkaskade und der gefäßnahen Mastzellen, wenig später auch der – ebenfalls geweberesidenten und in den parodontalen Bindegeweben dominierenden – Makrophagen. Unter Einwirkung von deren Produkten (darunter Zytokine und Chemokine), des Anaphylatoxins C5a und mikrobieller PAMPs (darunter bakterielle Formylpeptide) treten in großer Zahl Neutrophile sowie Lymphozyten und Monozyten aus den Gefäßen aus (► Abb. 5.17). Unter Einfluss chemotaktischer Gradienten durchqueren die Neutrophilen das extravasale Bindegewebe rasch und bilden an der apikalen Plaqueoberfläche einen Leukozytenwall. Etwa 80 % dieser Zellen sind vital und somit zu Phagozytosen und Chemokinbildungen fähig. So locken von ihnen sezerniertes CCL2 (alt: MCP-1) und CCL20 (alt: MIP-3 $\alpha$ ) Th17-Zellen an. Dementsprechend weist das gingivale Bindegewebe jetzt ein Infiltrat auf, welches von diesen CD4-Lymphozyten dominiert wird (während regulatorische CD4-T-Zellen, Tregs, erst später erscheinen).

Neutrophile steuern auch den weiteren Entzündungsverlauf, die Entstehung der **etablierten Läsion**, die sich beim jungen Erwachsenen innerhalb weniger Wochen aus einer unbeeinflussten frühen Läsion entwickelt. Namentlich fördern zwei weitere ihrer Zytokine, BAFF und APRIL (die beide der TNF-Superfamilie angehören), die Proliferation von B-Zellen und ihre Differenzierung zu Plasmazellen, die in der etablierten Läsion die dominierenden Infiltratzellen ausmachen und außer Antikörperdestruktive Enzyme (u. a. Kollagenase) und osteolytische Zytokine (RANKL) produzieren. Die Neutrophilen werden meist im Taschenepithel und entlang der apikalen Plaquegrenze angetroffen. Etablierte Läsionen sind immer mit Gingivaödem und dementsprechenden subgingiva-

len Biofilmen und die Bildung **gingivaler Taschen** mit einem typischen Taschenepithel vergesellschaftet. Der Epithelansatz ist jedoch noch intakt und befindet sich unverändert im Schmelzbereich. In der Praxis handelt es sich bei den vielen Erwachsenen mit chronischen Gingivitiden fast ausnahmslos um etablierte Läsionen. Klinik: Rötung, Schwellung, Austritt von Sulkusflüssigkeit und Bluten auf Sondieren (BOP, Leitsymptom). Die Sondierungswerte betragen kaum mehr als 3 mm und die Entzündung ist nach entsprechender Behandlung, z. B. einem Hygiene-Intensivprogramm (Kap. 22.3.1), reversibel.

Unbehandelt kann diese Gingivitis über Jahre unverändert bestehen bleiben. Oft kommt es beim Vorliegen von Risikofaktoren wie altersassoziierte Entzündungsgefahren (Kap. 8), Metaflammation (Kap. 9) oder Hyposalivationen (z. B. beim Vorliegen eines Diabetes mellitus, Kap. 20.2), in subgingivalen Arealen über kurz oder lang zu Dysbiosen. In den Biofilmen finden sich Keystone-Pathogene und Pathobionten, die synergistisch wirkende Virulenzmechanismen aufweisen. Die Folge ist die Ausprägung einer **fortgeschrittenen Läsion** in Form einer manifesten Parodontitis mit apikaler Migration des Saumepithels, echten Taschen sowie irreversiblen Bindegewebeverlusten und Knochenabbau (► Abb. 14.14) [7].

### Cave

Schwerste, fortgeschrittene Parodontitiden können auch bei klinisch fast normaler Gingiva vorliegen.

### Praxistipp

Es besteht ein Konsens darüber, dass Gingivitiden eine Voraussetzung für die Entwicklung von Parodontitiden und langfristig persistierende Gingivitiden ein relevantes Parodontitisrisiko sind, das statistisch mit späteren, durch Parodontitiden verursachten Zahnverlusten korreliert. Deswegen ist die Behandlung von Gingivitiden von grundsätzlicher Bedeutung für die Parodontalprophylaxe, zumal „Gingivitis bleibende Gingivitis“ klinisch kaum von einer sich zur Parodontitis entwickelnden Gingivitis unterschieden werden kann. In der Praxis helfen Familienanamnese, Raucheranamnese, parodontale Anamnese (Wurden bereits Gingivitis-Behandlungen durchgeführt? Warum führten sie nicht zu einem dauerhaften Erfolg?), Mundhygieneanamnese, allgemeinmedizinische Anamnese (z. B. Diabetes), Erfassung allfälliger Medikationen und Hormonpräparate sowie Erhebung klinischer Reizfaktoren (oral: offene Karies, iatrogene Reize; extraoral: Adipositas) die Verlaufsprognose einer Gingivitis einzuschätzen.

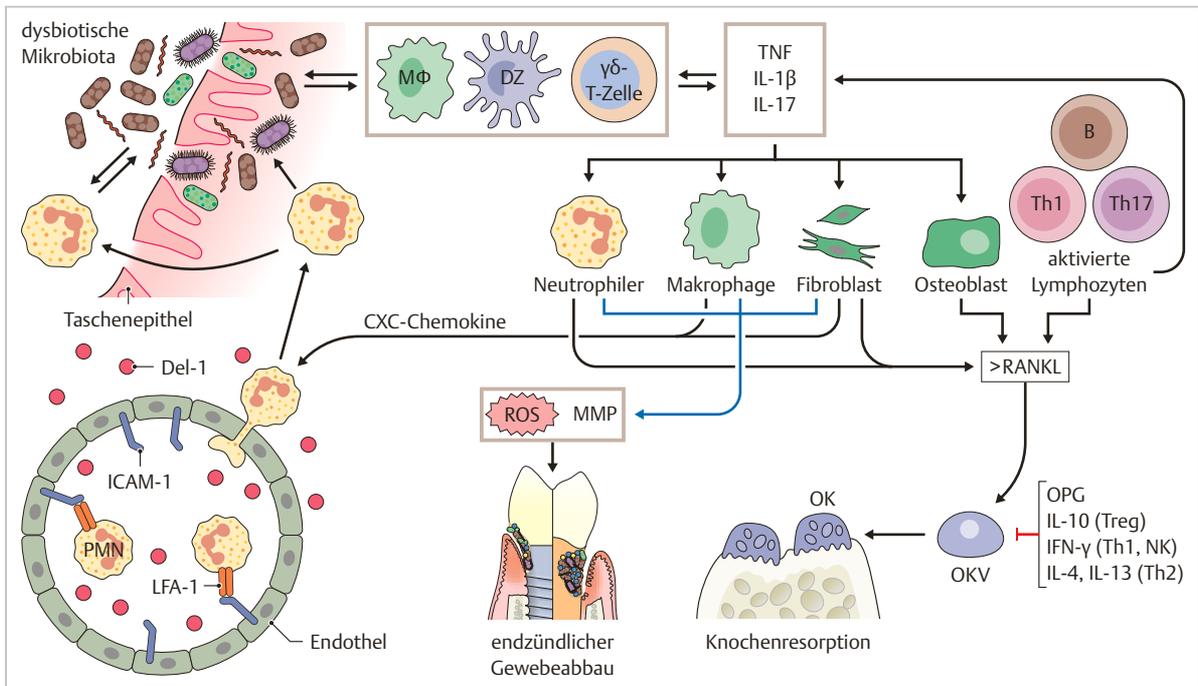
Das pathologische bedeutendste Ereignis bei der Pathogenese der Parodontitiden ist die **Taschenbildung**. Sie ist das Ergebnis eines erhöhten Substratangebots in Form des austretenden Sulkusexsudats, einer darauffolgenden bakteriellen Proliferation und Ausdehnung der Biofilme mit der Trennung der koronalen Anteile des Saumepithels von der Zahnoberfläche. Das somit koronal verkürzte Verbindungsepithel proliferiert in der Front der Biofilme ebenfalls nach apikal: bei tiefer werdenden Taschen bleibt ein minimal hoher Saumepithelring erhalten. Anfänglich dehnen sich die adhärennten Biofilme nach apikal aus, später kann ein Vordringen in irgendeiner Richtung, auch horizontal, erfolgen. Daher verläuft der Taschenboden sehr irregulär und erstrecken sich die Taschen bei mehrwurzeligen Zähnen in Furkationsräume.

Entzündungen sind gekennzeichnet durch eine Leukozytenantwort auf irgendeine Noxe und stellen protektive Wirtsreaktionen dar, die versuchen, die ursächlichen Noxen zu beseitigen und die Voraussetzungen für eine Regeneration zu schaffen. So schützen parodontale Entzündungen den Organismus gegen unkontrollierte Ausbreitungen infektiöser Bakterien und ihre Virulenzfaktoren in den Geweben. Jedoch kann in den Parodontien (wie in den periimplantären Geweben) die immunologische Beseitigung der Noxen nicht gelingen, da Biofilmbakterien weitgehend resistent gegen Phagozytosen und humorale Effektorproteine (darunter Antikörper) sind. Erst durch ein erfolgreiches Biofilm-Management mit Wiederherstellung der Eubiose (Kap. 22.3) werden die mikrobiellen Noxen eingedämmt. Aber auch die Persistenz steriler Noxen trägt zur Entstehung und Etablierung fortgeschrittener Läsionen mit Gewebedestruktionen bei. Zu nennen sind:

- Metaflammation,
- beschädigte Epigenome,
- chronischer psychosozialer Stress,
- oxidativer Stress,
- fortwährende Dominanzen entzündungsförderlicher Entzündungsprodukte bzw. ausbleibende Mediatoren-umstellungen, welche zusammen mit mangelnder Beseitigungen ausgedienter Immunzellen die Entzündung verstärken (Kap. 5.3.4).

Hinzu kommt, dass in chronisch entzündeten Geweben ein immunogenes Zellsterben stattfindet. Freikommende CDAMPs und Neoantigene tragen ebenfalls dazu bei, dass die Entzündung aufrechterhalten wird (Kap. 18.3). In den entzündlichen Dialog zwischen Wirt und subgingivalen Mikrobiota sind sowohl angeborene als auch adaptive Immunmechanismen involviert (► Abb. 16.1) [3].

Die Klassifizierung marginaler Parodontitiden ist seit Jahrzehnten Gegenstand einer wissenschaftlichen Debatte. 2018 wurde erneut eine Einteilung (unter Einbeziehung der Periimplantitiden) vorgenommen. Parodontalabszesse, nekrotisierende Parodontalerkrankungen, Endo-Paro-Läsionen und Parodontalerkrankungen als Begleitsymptom einer Allgemeinerkrankung nehmen hierbei eine Sonderstellung ein.



**Abb. 16.1** Marginales Parodont mit fortgeschrittener entzündlicher Läsion. Interferenzen zwischen angeborenen und adaptiven Immunmechanismen führen von der Entzündung zum Gewebeabbau einschließlich Osteolysen. Angelockte Neutrophile (PMN) bringen die dysbiotischen Mikrobiota nicht unter Kontrolle, was das Eindringen der Keime ins Bindegewebe zur Folge hat. Hier finden Interaktionen mit weiteren Immunzellen statt, darunter Makrophagen, dendritische Zellen und  $\gamma\delta$ -T-Zellen. Diese Zellarten sezernieren osteolytische Mediatoren (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-17) und anderweitige Zytokine, die Lymphozytendifferenzierungen steuern (► Abb. 5.22). Vor allem die IL-6-vermittelte Ausprägung der Th17-Zellen intensiviert die Entzündung, IL-17 ist zwar das Signaturzytokin der Th17-Zellen, wird aber im Wesentlichen durch  $\gamma\delta$ -Zellen und die mit ihnen verwandten innate Lymphozyten der Gruppe 3 freigesetzt (► Abb. 5.29). IL-17 entfaltet seine Wirkung auf bindegewebige Zellen (Fibroblasten, Osteoblasten) und auf Immunzellen (Makrophagen, B-Zellen und Neutrophile bzw. die Neutrophilendapedesen, ► Abb. 8.7). Fibroblasten werden folglich zur Produktion von CXC-Chemokinen (darunter CXCL8; alt: IL-8) angeregt. Auch Makrophagen produzieren CXCL8 (allerdings hauptsächlich nach Stimulation ihrer PRR bzw. Toll-like Receptors durch mikrobielle PAMPs, hier nicht abgebildet). Dieses Zytokin fördert die Del-1-vermittelte Rekrutierung von Neutrophilen. Neutrophile, Makrophagen und Fibroblasten setzen destruktive Radikale (ROS) und Enzyme (darunter Matrix-Metalloproteinasen) frei. Bis auf die Makrophagen produzieren sie zusammen mit den abgebildeten Rundzellen (Lymphozyten) auch das osteolytische Zytokin RANKL, welches die Reifung der Osteoklastenvorläuferzellen stimuliert. Insgesamt sind aktivierte Lymphozyten maßgeblich an der alveolären Knochenresorption beteiligt, was sowohl für Parodontitiden als auch für Periimplantitiden zutrifft. OPG ist ein Köderrezeptor, welcher die Interaktionen mit dem RANKL-Zielprotein, das auf Osteoklasten(vorläuferzellen) exprimierte RANK, kompetitiv antagonisiert (Abb. 18.6). Der RANKL-OPG-Quotient nimmt mit zunehmender Entzündungsaktivität zu und ist entscheidend für die Knochenhomöostase in den Parodontien und periimplantären Geweben. Neutrophile exprimieren RANKL auf ihren Zellmembranen und stimulieren somit die Osteoklastenentwicklung ebenfalls, vorausgesetzt die PMN befinden sich in unmittelbarer Nähe des Alveolarknochens. Das antientzündliche Zytokin IL-10 (ein Produkt der regulatorischen T-Zellen), das Typ-II-Interferon IFN- $\gamma$  (gebildet von Th1- und NK-Zellen) sowie die beiden Th2-Produkte IL-4 und IL-13 unterdrücken zusammen mit OPG die Osteoklastogenese.

B: B-Zelle; CXCL8: CXC-Motif Chemokine Ligand-8 (alt: IL-8); Del-1: Developmental Endothelial Locus-1; DZ: Dendritische Zelle;  $\gamma\delta$ : Gamma-delta-T-Zelle; ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1; IFN- $\gamma$ : Interferon-gamma; IL: Interleukin; LFA-1: Leukocyte Function-associated Antigen-1; MMP: Matrix-Metalloproteinase; M $\phi$ : Makrophage; NK: Natürliche Killerzelle; OK(V): Osteoklasten(Vorläuferzelle); OPG: Osteoprotegerin; PAMPs: Pathogene Associated Molecular Patterns; PMN: polymorphkerniger neutrophiler Granulozyt; PRR: Pattern Recognition Receptors; RANK(L): Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B (Ligand); ROS: Reactive Oxygen Species; Th: T-Helferzelle; TNF: Tumornekrosefaktor; Treg: regulatorische T-Zelle.

Die neue Klassifikation [9] unterscheidet anhand von klinischen und röntgenologischen Kriterien zwischen:

- 4 Stadien (beginnend, moderat, schwer mit der Gefahr weiterer Zahnverluste bzw. sehr schwer mit der Gefahr für einen vorzeitigen Verlust der Gesamtdentition),
- 3 Befallsmustern (lokalisiert, generalisiert und Molar-Inzisiven-Muster) und
- 3 Progredienzmustern (langsam – moderat – schnell fortschreitend)

Hierbei werden Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes als modifizierende Faktoren berücksichtigt.

## 16.2 Periimplantäre Entzündungen

### Keypoint

Periimplantäre Gewebe sind entzündungsanfälliger als Parodontalgewebe.

Die bei Zahnimplantaten implizit vorhandenen subgingivalen Biofilme induzieren sehr oft lokale Entzündungen in den periimplantären Weichgeweben, die als periimplantäre Mukositis bezeichnet werden, solange der umliegende Knochen noch nicht vom Entzündungsprozess betroffen ist. Ihre Prävalenz wird auf 20–60% geschätzt [2]. Eine Metaanalyse berichtet über den Befall von über 60% bei 1497 Implantatpatienten bzw. von 30% ihrer insgesamt 6283 Implantate über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach ihrer Insertion [1]. Periimplantäre Mukositis erscheint klinisch als eine „Gingivitis rund um Implantate“. In Nachahmung der Löe-Studien (► Abb. 14.17) ergaben Untersuchungen mit experimenteller periimplantärer Mukositis jedoch im Vergleich zur experimentellen Gingivitis ein höheres klinisches Entzündungsniveau. Zudem ergab sich nach Wiederaufnahme der Plaquekontrolle eine geringere Heilungstendenz.

Durch die chronische Entzündung wird die biologisch bedingte, fortdauernde Stabilität der Größenbeziehungen zwischen dem Saumepithel und dem am Implantat angehefteten Bindegewebe im periimplantären Weichgewebegürtel (► Abb. 2.8) um das Implantat zunichtegemacht. Außerdem manifestieren sich bei fortdauernden Plaqueakkumulationen bei den sterilen FKR-Osteolysen Superinfekte (Kap. 18.4). Es stellen sich periimplantäre Entzündungsprozesse ein, die zur Vertiefung der periimplantären Knochendefekte führen (Periimplantitis) und gar zu Implantatverlusten führen können. In der Literatur wird mit ca. 20–25% eine relativ hohe Prävalenz der Periimplantitiden angegeben, wobei je nach Studie erhebliche Streuungen vorliegen.

Trindade, Albrektsson und Wennerberg [13] haben mit ihrer Übersichtsarbeit dargelegt, dass solche tiefgreifenden oralen Entzündungsprozesse, wegen ihrer erheblichen immunologischen Konsequenzen im Gesamtorganismus allgemeinmedizinisch zur Diskussion stehen müssen. Es versteht sich von selbst, dass auch die Parodontitis ein tiefgreifender Entzündungsprozess ist. Parodontitiden sind durch sachgerechte, präventive und therapeutische Maßnahmen zu vermeiden und zu therapieren. In Kap. 22 wird darauf eingegangen.

Periimplantäre Entzündungen entwickeln sich primär auf der Basis einer Fremdkörperreaktion (Kap. 18.4). Die Gefahr, dass es zu sekundären Infekten kommt, ist vor allem bei Patienten mit einer Parodontitis- und/oder einer Raucher-Anamnese hoch [11]. Diabetes mellitus, genetisch bedingte Veranlagungen, hohe Plaquemengen und Alkoholkonsum sind weitere Risikofaktoren [5]. Aus ätiopathogenetischer Sicht muss zwischen Biofilm-assoziierten, immunologisch bedingten und histologisch bedingten Risiken unterschieden werden. Diese werden nachfolgend besprochen.

Bei den allermeisten Implantaten ist aufgrund der morphologischen Verhältnisse bzw. der anatomischen Gestaltung der Suprastrukturen eine adäquate Mundhygiene erschwert. Die als Folge einer unzureichenden Zugänglichkeit für mundhygienische Hilfsmittel auftretenden Plaquemengen erhöhen das Risiko einer Periimplantitis eindeutig. Hinzu kommt, dass Bakterien subgingivale Implantatoberflächen bereits innerhalb von 30 Minuten nach der Insertion besiedeln und sich innerhalb von zwei Wochen nach ihrer Freilegung in Form subgingivaler Biofilme etabliert haben. Deren polymikrobielle anaerobe Keimspektra ähneln jenen der parodontalen Taschen teilweise. Jedoch sind aus periimplantären Taschen eine Reihe von Mikroorganismen isolierbar, die normalerweise bei Parodontitiden kaum vorkommen, darunter Probleme in Form von Enterobakterien (*E. coli*), Staphylokokken (*S. aureus*), Pseudomonaden (*P. aeruginosa*) und Pilzen (*C. albicans*). Ähnlich wie in parodontalen Taschen persistieren in periimplantären Taschen dysbiotische Biofilme [14], die gegen Immunmechanismen resistent sind, ein entzündliches Milieu mit einer reichhaltigen Substratversorgung etablieren und zu alio loco im Körper auftretende Entzündungen bzw. einem sich auf systemischer Ebene etablierenden inflammatorischen Status beitragen können (Kap. 20.1).

Sämtliche Implantatmaterialien lösen eine Immunreaktion aus (Fremdkörperreaktion, Kap. 18.4). Auch nach der Einheilung kommen aus Titanimplantaten Partikel frei, die die periimplantären Gewebe mit Metalldebris durchsetzen. Im Ergebnis lösen die Titanpartikel hier persistierende pathologische Zytokinbildungen aus, was die konstitutive Entzündungslast des Organismus erhöht und somit den Inflammaging-Prozess vorantreibt. Das ist auch dann der Fall, wenn die periimplantären Gewebe gesund erscheinen (Kap. 15.2.6).

Histologische Studien zeigen, dass periimplantäre Saumepithelien wesentlich permeabler sind als parodontale Saumepithelien und die Haftung ihrer internen Basallamina an den Implantatoberflächen deutlich schwächer ist (Kap. 2.3). Zusammen mit der parallelen Orientierung der Kollagenfaserbündel zu den Implantaten/Abutments und der geringeren Zelldichte und Durchblutung des periimplantären Bindegewebes hat dies zwei wichtige Konsequenzen. Zum einen breiten sich Entzündung und Gewebeabbau rascher aus. Dementsprechend reichen die Entzündungsinfiltrate bei Periimplantitiden tiefer in die Gewebe, bis in den Alveolarknochen hinein, während die Entzündungsinfiltrate in Parodontalläsionen in der Regel durch einen intakten suprakrestalen Faserapparat eingegrenzt werden und sich nicht ins Knochenmark ausbreiten [6]. Der schnellere Verlust der Gewebekonsistenz präsentiert sich klinisch mit größeren Sondierungstiefen bei – verglichen mit der Gingiva – gleichem Entzündungsgrad [12]. Zum anderen ist die Endotoxinämiegefahr bei periimplantären Entzündungen aufgrund der hyperpermeablen Epithelien (und subepithelialen Gefäße) größer. Auch hier ist zu bedenken, dass diese Endotoxinämien nicht durch das Pfortadersystem bzw. die LPS-deacylierenden Lipasen in Leber und Milz entgegnet werden.

Periimplantäre Mukosiden können konservativ, d.h. nichtchirurgisch angegangen werden (ähnlich wie in Kap. 22 für die Parodontalerkrankungen beschrieben). Es liegen Berichte vor, wonach hier Probiotika (Periobalance, BiGaia) dazu beitragen, die klinischen Ergebnisse zu verbessern. Für die Periimplantitiden liegen hingegen keine validierten Therapieoptionen vor. Aufgrund der weiter oben beschriebenen Ätiopathogenese wird das auf absehbare Zeit auch kaum möglich sein. Dennoch ist es Konsens, dass Periimplantitiden möglichst früh zu diagnostizieren und unverzüglich zu behandeln sind. Konservative Behandlungen sind von begrenztem Wert. Beim chirurgischen Eingriff werden die entzündeten Gewebe entfernt, die Implantatoberflächen unter Direktsicht dekontaminiert (z.B. mit rotierenden Titanbürstchen oder Pulverstrahlgeräten) und anschließend mit desinfizierenden Lösungen gespült. Die zusätzliche Bearbeitung der Implantatoberflächen in Form von Implantoplastiken kann sich lediglich auf geringe Evidenzen stützen und brachte, ge-

messen nach einer relativ kurzen postoperativen Beobachtungsdauer (2 Jahre), nur bei etwa der Hälfte der behandelten Entzündungsfreiheit [10]. Auf jeden Fall sind behandelte periimplantäre Entzündungen regelmäßig zu kontrollieren und bei fortschreitenden Verläufen bzw. progredienten Osteolysen radikaler anzugehen (resektive Chirurgie mit Débridement unter Sicht und apikale Reposition des Lappens zur Eliminierung der Taschen).

## Literatur

- [1] Atieh MA, Alsabeeha NHM, Faggion CM et al. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013; 84: 1586–1598
- [2] Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl. 16): S 158-S 171
- [3] Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystone, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014; 35: 3–11
- [4] Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol* 2000 2017; 75: 116–151
- [5] Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol* 2000 2010; 53: 167–181
- [6] Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol* 2000 2018; 76: 116–130
- [7] Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol* 2000 2018; 76: 51–67
- [8] Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 33: 235–249
- [9] Papananou PN, Sanz M, Buduneli N et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (Suppl. 20): S 162–170
- [10] Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol* 2000 2018; 76: 180–190
- [11] Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res* 2015 (Suppl.); 11: 15–44
- [12] Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, et al. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 113–126
- [13] Trindade R, Albrektsson T, Wennerberg A. Current concepts for the biological basis of dental implants. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2015; 27: 175–183
- [14] Zheng H, Xu L, Wang Z, et al. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants. *Sci Rep* 2015; 5: 10948

## 17 Periapikale Entzündungsprozesse mikrobieller Genese

### 17.1 Eingrenzung endodontischer Biofilminfekte

#### Keypoint

Apikale Parodontitiden grenzen endodontische Biofilminfekte ein.

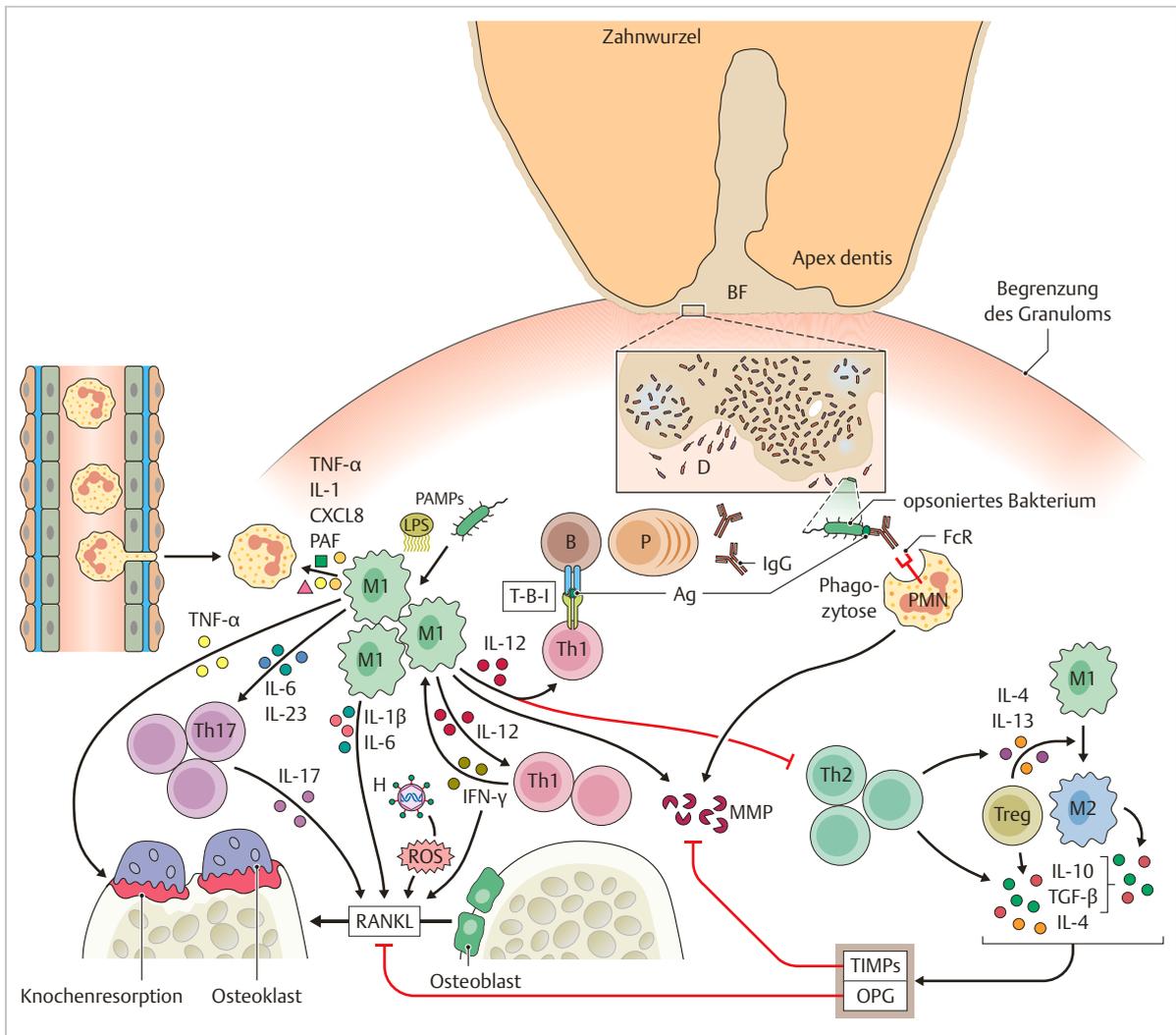
Am Anfang einer endodontischen Infektion ist die Wurzelpulpa noch vital und zeigt lediglich Anzeichen einer Entzündung. Breitet sich die Infektion aus, sterben große Teile der Pulpa ab, und schließlich kommt es zu einer vollständigen Nekrose. In dieser Situation sind nicht nur die Hauptwurzelkanäle, sondern auch die Seitenkanäle und die Dentinkanälchen infiziert. In engem Zusammenhang mit der mikrobiellen Besiedelung des Wurzelkanalsystems steht die Induktion einer lokalen Immunantwort in den die Wurzeln umgebenden Parodontien (► Abb. 17.1).

Je nach betroffener Region liegt eine apikale, laterale, interradiikuläre oder periradiikuläre Parodontitis vor. Obwohl im klinischen Sprachgebrauch der Begriff „apikale Parodontitis“ üblich ist, beschreibt der Ausdruck „vom infizierten Endodont ausgehende Parodontitis“ den Zustand korrekt und ortsunabhängig [7]. Diese Parodontitis wird ausgelöst durch mikrobielle Biofilme und ist gekennzeichnet durch eine Immunreaktion, die die Ausbreitung der Infektion über das apikale Foramen hinaus oder in tieferen Knochenschichten in der Regel erfolgreich verhindert. Jedoch entstehen in periapikalen Geweben sehr oft chronisch verlaufende, in klinischer Hinsicht asymptomatische Entzündungsprozesse mit Resorptionen von Knochen und in einigen Fällen auch von Wurzelzement und Wurzel dentin. Die eigentliche Infektion, d. h., die Präsenz der Biofilme, bleibt in der Mehrzahl der Fälle auf das Wurzelkanalsystem beschränkt (► Abb. 14.19). Hingegen scheinen akute Phasen einer apikalen Parodontitis (=symptomatische apikale Parodontitis) mit einer temporären Präsenz von Mikroorganismen im periapikalen Gewebe einherzugehen. Bei Abszessbildungen verhalten sich Keime noch aggressiver und breiten sich in die benachbarten Gewebe aus.

In Kap. 14 wurde erläutert, dass orale Biofilminfekte eine polymikrobielle Genese aufweisen. Die apikalen Parodontitiden bilden hier keine Ausnahme. Die Zahl der im infizierten Wurzelkanal nachgewiesenen Spezies ist im Vergleich zu den in der Mundhöhle vorhandenen über 700 Bakterienarten etwas geringer. Dennoch wurden mehr als 400 verschiedene Spezies isoliert. Darunter finden sich Phyla (bzw. Spezies) wie Proteobacteria (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter* spp.), Firmicutes (*Enterococ-*

*cus faecalis*, *Eubacterium* spp., *Dialister* spp., *Filifactor alo-cis*), Fusobacteria (*Fusobacterium nucleatum*), Actinobacteria (*Propionibacterium propionicum*), Spirochaeta (*Treponema denticola*) und Bacteroidetes (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* spp.) [6]. Aus dieser Auflistung geht hervor, dass die Pulpainfekte von strikt anaeroben und fakultativ anaeroben, zumeist gramnegativen Keimen dominiert werden. Für den hohen Anteil der Anaerobier sind – außer dem tiefen Redoxpotenzial im Wurzelkanal – Art und Verfügbarkeit von Substrat verantwortlich. Anaerobe Bakterien, die Aminosäuren und Peptide aus Glykoproteinen gewinnen, scheinen einen Selektionsvorteil gegenüber denjenigen zu besitzen, die zur Energiegewinnung Kohlenhydrate fermentieren. Außer Bakterien werden in infizierten Wurzelkanalsystemen regelmäßig Pilze (*Candida* spp.) und Herpesviren vorgefunden. Letztgenannte tragen zu den periapikalen Osteolysen bei, indem sie die Bildung von Radikalen intensivieren.

Die Obturation des Wurzelkanals mit Guttapercha und einem Sealer nach erfolgter Desinfektion im Rahmen einer chemomechanischen Aufbereitung stellt günstige Bedingungen für die Regeneration apikaler Parodontitiden (einschließlich der Beseitigung der Biofilme auf den externen Wurzeloberflächen) her. Ein Kennzeichen persistierender apikaler Parodontitiden ist deren Therapieresistenz trotz adäquater konventioneller Wurzelkanalbehandlung. Ursachen hierfür können mikrobieller Natur sein. Die fortwährende Präsenz bestimmter Mikroorganismen im Wurzelkanalsystem, insbesondere *Enterococcus faecalis* und *Candida albicans*, spielen in diesem Zusammenhang eine Schlüsselrolle, vor allem, wenn sie tief in die Dentintubuli eingedrungen waren. Die besondere Virulenz des *E. faecalis* ist z.T. in seiner Lysogenie bzw. Phagenresistenz begründet (Kap. 4.3.3), was nicht zuletzt durch leistungsfähige (induzierte) Resistenzmechanismen in Form von genomischen CRISPR/Cas-Systemen bewerkstelligt wird [2]. Auch die fortwährende Präsenz von Bakterien und Pilzen außerhalb der Wurzel (periapikal, interradiikulär) können zu persistierenden Entzündungen führen. Ebenso sind die nicht primär-mikrobiellen Ursachen zu nennen. Dazu gehören das Überpressen von Wurzelfüllmaterialien und damit einhergehende Fremdkörperreaktionen (Kap. 15.2.5) oder Wurzellängsfrakturen. Bei solchen Frakturen dringen Mikroben über die Bruchspalten bis apikal vor und verursachen somit die Entzündung auf indirektem Wege. Schließlich werden auch bei apikalen Parodontitiden die Entzündungsverläufe, Gewebeabbau, Geweberegeneration und Rezidivneigungen durch sämtliche in Kap. 8 erwähnte alters-assoziierte Faktoren beeinflusst. Für genetische Polymorphismen bei den beteiligten Proteinen (z. B. Zytokine und Matrix-Metalloproteinasen) und genregulatorische miRNA wurde das im Detail nachgewiesen.



Aufgrund der komplexen Wurzelkanalmorphologie stellt das Erreichen einer perfekten Obturation eine große Herausforderung dar. Dementsprechend obturieren Wurzelfüllungen die Kanäle oft unvollständig. Ebenso weisen die betreffenden Zähne häufig Restaurationen mit undichten Rändern auf. Beide Phänomene beeinflussen den periapikalen Status negativ [3], und in beiden Fällen kommt es auf Wurzelfüllmaterialien wie Guttapercha zur Bildung von Biofilmen, die auch Problemkeime wie *Staphylococcus aureus* enthalten können. Auch extraradikulär bzw. auf überpressten Wurzelfüllmaterialien bilden sich Biofilme.

Eine **Fistel**, die von einer apikalen Läsion ausgeht, ist ebenfalls mit der Anwesenheit von extraradikulär lokalisierten Keimen verknüpft. In der Regel kommt es nach konventioneller Wurzelkanalbehandlung zum Verschluss der Fistel und zur Ausheilung der apikalen Parodontitis. Diese Beobachtung lässt den Rückschluss zu, dass die periapikale Infektion über das infizierte Wurzelkanalsystem

des ursächlichen Zahns unterhalten und vom Immunsystem – nach adäquater Behandlung des infizierten Wurzelkanalsystems – beseitigt wird.

Im Zusammenhang mit sogenannten **Endo-Paro-Läsionen** bilden sich gelegentlich Fisteln entlang der Wurzeloberfläche aus, die im gingivalen Sulkus münden. Liegen an diesem Zahn tiefe, bis in den apikalen Bereich extendierte Taschen vor, lässt sich klinisch nicht erkennen, ob die Fistel tatsächlich endodontischen Ursprungs ist oder eine bis zum Apex reichende parodontale Tasche darstellt. Gerade wenn Zähne von einer tiefen marginalen Parodontitis betroffen sind, kann die Infektion von der Zahnfleischtasche ausgehend über Dentinkanälchen oder Pulpo-Desmodont-Kanäle einerseits die vitale Pulpa gefährden und andererseits das Ergebnis einer bereits durchgeführten Wurzelkanalbehandlung ungünstig beeinflussen. In weit über der Hälfte parodontal erkrankter, jedoch kariesfreier Zähne mit vitaler Pulpa finden sich Bakterien in dem den Zahnfleischtaschen benachbarten

- ◀ **Abb. 17.1 Periapikale Parodontitiden als Entzündungsbarrieren, die endodontische Biofilminfekte eingrenzen.** Bakterielle bzw. gramnegative LPS lösen bereits in der frühen Phase der Immunantwort bei den Makrophagen proentzündliche M1-Aktivierungen aus, was zur Sezernierung einer Reihe von Mediatoren führt, darunter proentzündliche Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  und CXCL8 (alt: IL-8) und Lipidmediatoren (PAF) (► Abb. 5.17). Ebenso kommen destruktive Enzyme wie MMP (einschließlich Kollagenase) frei. Die Mediatoren locken weitere Immunzellen, insbesondere Neutrophile, aus den Gefäßen ins Granulom. Auch diese sezernieren destruktive Proteasen. Infektiöse Keime, die sich zuvor aus dem Biofilm per Dispersion abgelöst hatten, können per Phagozytose beseitigt werden. Das geschieht mit Hilfe hochspezifischer Antikörper der Klasse IgG. Diese Opsonine werden in großen Mengen aus enddifferenzierten B-Lymphozyten (bzw. Plasmazellen) freigesetzt, nachdem diese zuvor durch T-Lymphozyten mit identischer Antigenspezifität dazu angeregt wurden (T-B-Zell-Interaktionen). Bei progredienten Entzündungsverläufen finden sich in den Granulomen außer Th1-Zellen auch Th17-, aber kaum Th2-Zellen. Die Ausprägung dieses T-Zell-Repertoires wird i. W. diktiert durch instruktive Zytokine, insbesondere IL-12 (welches im Zusammenhang mit Antigenpräsentationen die Differenzierung von Th1-Lymphozyten fördert und die der Th2-Zellen unterdrückt) und IL-6/IL-23 (die die Expansion von Th17-Zellen ankurbeln, ► Abb. 5.22). Außer der Antikörperbildung stimulieren Th1-Lymphozyten auch die mikrobizide Aktivität der M1-Makrophagen gegen die bereits von ihnen phagozytierten Mikroben. Entscheidende Austauschsignale sind hier IL-12 und IFN- $\gamma$ . Periapikale Osteolysen sind Zytokin-vermittelt: TNF- $\alpha$  löst „selbständig“ Osteoklastogenesen aus, während IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-17 das indirekt bewerkstelligen, indem sie die Expression des RANKL-Zytokins durch die Osteoblasten erhöhen. RANKL bildet zusammen mit seinem Zielprotein, RANK, das terminale Effektorsystem für die Knochenresorption. Aktive Herpesviren intensivieren Radikalbildungen, was die Expression von RANKL nochmals erhöht. Remissionsphasen sind durch eine erhöhte Präsenz von Th2- und Treg-Zellen gekennzeichnet. Th2-Zytokinprodukte (IL-4, IL-13) lösen einen Makrophagen-Switch von proentzündlichen M1 zu anti-entzündlichen M2 aus. Zusammen mit den Tregs und Th2-Zellen produzieren M2-Makrophagen entzündungsdämpfende Zytokine. Das von Tregs gebildete TGF- $\beta$  ist das protektivste Zytokin der apikalen Parodontien überhaupt, aber auch IL-4 und IL-10 (anti-entzündliche Treg- und Th2-Produkte) tragen zur den Remissionsphasen, Eingrenzung der Infektion und ggf. Geweberegeneration bei, indem sie u. a. die Produktion von TIMPs und OPG stimulieren. TIMPs sind Antagonisten der destruktiven MMP und an Geweberegenerationen beteiligt (► Abb. 5.18). OPG unterdrückt die osteolysefördernde Aktivität des RANKL-Zytokins (► Abb. 18.6).

Ag: Antigen;

BF: Biofilm;

CXCL8: CXC-Motif Chemokine Ligand-8 (alt: IL-8);

D: Dispersion;

FcR: Fc-Rezeptor;

H: Herpesvirus;

IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ ;

IL: Interleukin;

LPS: Lipopolysaccharide;

M1/M2: M1/M2-Makrophagen;

MMP: Matrix-Metalloproteinase;

OPG: Osteoprotegerin;

P: Plasmazelle;

PAF: Platelet Activating Factor;

PAMPs: Pathogene Associated Molecular Patterns;

PMN: polymorphkerniger neutrophiler Granulozyt;

RANK(L): Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B (Ligand);

ROS: Reactive Oxygen Species;

T-B-I: T-B-Zell-Interaktionen;

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor- $\beta$ ;

Th1/2/17: T-Helferzelle der Klasse 1/2/17;

TIMPs: Tissue Inhibitor of Matrix-Metalloproteinases;

Treg: regulatorische T-Zelle;

TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor- $\alpha$ .

Wurzeldentit und in der Pulpa [1]. Diese mikrobiellen Reservoirs lassen sich auch durch eine lege artis durchgeführte Parodontalbehandlung nicht eliminieren und stellen nicht nur aus endodontischer Sicht, sondern auch aus parodontologischer Sicht eine Gefahr dar (Rekolonisierung der Taschen mit klinischem Entzündungsrezidiv).

Apikale Parodontitiden treten auch nach lege artis durchgeführten endodontischen Behandlungen auf. Wenn bereits vor der endodontischen Behandlung eine apikale Parodontitis vorlag, muss in 5–15 % der Fälle mit einem Verharren der Entzündung gerechnet werden. Die

zelluläre und molekulare Immunpathogenese bei den apikalen Parodontitiden (► Abb. 17.1) entsprechen weitgehend den in Kap. 5 dargestellten Abläufen. Wie bei den marginalen Parodontitiden sind hier Endothelzellen, Neutrophile, Makrophagen, Lymphozyten (insbesondere Th1/Th17-Helferzellen und B-Zellen), Fibroblasten und knochenresorbierende Zellarten (Osteoklasten) beteiligt. Sie alle tragen zu mikrobiell getriggerten Bildungen von proinflammatorischen, chemotaktischen und osteolysefördernden Zytokinen bei. Ebenso produzieren die Entzündungszellen Arachidonsäuremetaboliten und Lipid-

mediatoren, destruktive Radikale und Enzyme (z. B. Matrix-Metalloproteinasen wie Kollagenase). Anderweitige Zellarten (vor allem regulatorische T-Zellen und Th2-Helferzellen) und ihre Produkte sind an Remissionsphasen und Eingrenzung der periapikalen Gewebedestruktionen beteiligt (► Abb. 17.1).

## 17.2 Mögliche systemische Effekte

### Keypoint

Apikale Parodontitiden beeinflussen den Plasmastatus, aber systemische Effekte lassen sich schwer nachweisen.

Über die von apikalen Parodontitiden ausgehenden systemischen Effekte ist viel weniger bekannt als über jene der marginalen Parodontitiden. Die Gesamtoberfläche der Taschenepithelien beim Vorliegen einer schweren generalisierten marginalen Parodontitis entspricht einem Ulkus von der Größe der Handinnenoberfläche, ca. 8–20 cm<sup>2</sup>. Eine chronische Wunde in dieser Größe muss auf jeden Fall als medizinisch relevant betrachtet werden. Bei einer apikalen Parodontitis jedoch ist das Volumen des Entzündungsareals oft nicht größer als ein Kirschkern. Auch die Tatsache, dass apikale Parodontitiden im Gegensatz zu den marginalen Parodontitiden oft nur einzelne Zähne befallen, trägt dazu bei, dass der Entzündungsherd deutlich kleiner ist als bei einer generalisierten Parodontitis. Dies alles erschwert den Nachweis der systemischen Auswirkungen apikaler Parodontitiden. Zwar können Mikroben grundsätzlich auch vom infizierten Endodont aus in die Gefäße gelangen. Allerdings wurde das in nur wenigen Studien beobachtet und betraf Patienten während oder nach endodontischen Behandlungen. Die Forschung tut sich schwer, entscheidende systemische Auswirkungen zu entdecken.

Immerhin konnten, wie bei den marginalen Parodontitiden, bidirektionale Assoziationen zwischen Diabetes mellitus und periapikalen Parodontitiden ausgemacht werden [5]. Das ist nachvollziehbar, da Pathogenese und Disseminierungspotenzial marginaler und apikaler Parodontitiden z. T. wesentliche Übereinstimmungen aufweisen:

- In beiden Fällen aktivieren Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterienarten Entzündungszellen, insbesondere Makrophagen. Diese produzieren daraufhin proinflammatorische Zytokine sowie destruktive Radikale und Enzyme (darunter Matrix-Metalloproteinasen wie die Kollagenasen).
- Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 lieferte Hinweise auf die Erhöhung der konstitutiven Entzündungslast bei Patienten mit apikalen Parodontitiden [4], wie diese auch bei marginalen Parodontitiden als obligate Begleiterscheinung auftritt (Kap. 20.1). Insbesondere wurden erhöhte Serumtiter des Inflammaging-Markers bzw. SASP-Mediators IL-6, des Akute-Phase-Proteins CRP und des proinflammatorischen Zytokins IL-1 $\beta$  bestätigt.

Zytokinämien (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  und CCL2), Endotoxinämien (LPS) und CRP tragen allesamt zur Entstehung von Insulinresistenzen bei (Kap. 20.2).

## Literatur

- [1] Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WE. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentine of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222–230
- [2] Burley KM, Sedgley CM. CRISPR-Cas, a prokaryotic adaptive immune system, in endodontic, oral, and multidrug-resistant hospital-acquired *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 2012; 38: 1511–1515
- [3] Gillen BM, Looney SW, Gu L-S et al. Impact of the quality of coronal restoration versus the quality of root canal fillings on success of root canal treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2011; 37: 895–902
- [4] Gomes MS, Blattner TC, Filho MS et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013; 39: 1205–1217
- [5] Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera C et al. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent peripical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest* 2016; 20: 1133–1141
- [6] Siqueira JF, Antunes HS, Rocas IN et al. Microbiome in the apical root canal system of teeth with post-treatment apical periodontitis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162887
- [7] Weiger R. Das infizierte Endodont. In: Sanderink RBA, Bernhardt H, Knoke M et al. *Orale Mikrobiologie und Immunologie*. Berlin: Quintessenz; 2004: 407–430