

**Aus der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Tübingen  
Abteilung Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und Propädeutik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Weber**

**Klinische, mikrobiologische und immunologische  
Befunde bei Periimplantitispatienten im Vergleich zu  
einer gesunden Kontrollgruppe mit einem 12 Monats  
follow up**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Christian Mesmer  
aus  
Sathmar / Rumänien**

**2011**

*Gewidmet meiner Familie*

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

Privatdozentin Dr. E. Engel

Professor Dr. J. Setz

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
1.1.	Implantate und Zahnersatz	3
1.2.	Die Technik der Implantation	6
1.3.	Osseointegration, periimplantäres Hartgewebe	6
1.4.	Periimplantäres Weichgewebe	7
1.5.	Erkrankungen periimplantärer Gewebe	8
	1.5.1. Bakterielle Besiedlung der periimplantären Strukturen	9
	1.5.2. Biomechanische Überlastung	10
	1.5.3. Formen der periimplantären Immunantwort	11
	1.5.4. Wechselwirkungen zwischen Mikrobiologie und Immunologie der Periimplantitis	12
1.6.	Diagnostik der Periimplantitis	14
1.7.	Probleme bei der Diagnostik der Periimplantitis	16
1.8.	Folgen, Therapie und Prognose der Periimplantitis	17
1.9.	Ziele der Studie	20
<b>2</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>21</b>
2.1.	Studienpopulation	21
2.2.	Einschlusskriterien	21
2.3.	Ausschlusskriterien	22
2.4.	Patientenselektion	22
	2.4.1. Patienten mit Periimplantitis	22
	2.4.2. Gesunde Kontrollpatienten	25
2.5.	Studienablauf	27
<b>3</b>	<b>METHODEN</b>	<b>28</b>
3.1.	Untersuchungsmethoden	28
3.2.	Klinische Befunde	29
3.3.	Immunologische Analyse	30
3.4.	Mikrobiologische Analyse	31

3.5.	Therapeutische Maßnahmen	<b>33</b>
3.5.1.	Nicht-chirurgische Therapie	33
3.5.2.	Chirurgisch-resektive Therapie	34
3.5.3.	Chirurgisch-regenerative Therapie	34
3.5.4.	Kontrolle der prothetischen Versorgung	35
3.5.5.	Explantation	35
3.6.	Statistische Methode	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
4.1.	Veränderung der Befunde über die Zeit	<b>37</b>
4.1.1.	Periimplantitis-Patientengruppe	39
4.1.2.	Gesunde Patienten der Kontrollgruppe	40
4.2.	Gesunde und Periimplantitis-Gruppe im Vergleich	<b>42</b>
4.3.	Ergebnisse der therapeutischen Intervention	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>66</b>
8.1.	Verwendete Abkürzungen	<b>66</b>
8.2.	Tabellen und Diagramme	<b>68</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>73</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1. Implantate und Zahnersatz

Zahnverlust beeinflusst nicht nur das äußere Erscheinungsbild eines Menschen, sondern auch dessen Kauvermögen, Kommunikationsfähigkeit und Wohlbefinden.

Durch den Verlust der eigenen Zähne entstehen im Gebiss eines Menschen Lücken, die zu funktionellen und ästhetischen Problemen führen und mit Hilfe unterschiedlicher Formen von Zahnersatz geschlossen werden können.

Ein konventionell konstruierter Zahnersatz lagert entweder auf vorhandenen Restzähnen (parodontale Lagerung), auf der Kieferkammschleimhaut (gingivale Lagerung) oder auf beidem (parodonto-gingivale Lagerung). Eine Alternative zu konventionellen Zahnersatzversorgungen bietet die Implantologie.

Schon in vorindustrieller Zeit wurde versucht, fehlende Zähne durch Implantation von Fremdkörpern zu ersetzen. Es liegen überzeugende Beweise vor, dass die Maya auch anorganische Substanzen bei lebenden Menschen implantierten(85).



**Abbildung 1:** Dieser 1931 von Wilson in Honduras gefundenen Unterkiefer zeigt im Bereich der unteren Schneidezähne drei aus Muscheln gefertigte Implantate. Das Fragment ist datiert auf ca. das Jahr 600 n. Chr. und ist der älteste Beleg für eine vermutlich erfolgreich verlaufende Implantation anorganischen Materials in Knochengewebe eines lebenden Menschen.

Mit der Etablierung der dentalen Implantologie haben sich die Möglichkeiten zur Versorgung eines Lückengebisses deutlich gewandelt. So lässt sich die als funktionell eher ungünstig einzustufende gingivale Lagerung von Zahnersatz durch den Einsatz enossaler Implantate deutlich stabilisieren. Die Miteinbeziehung von an sich nicht behandlungsbedürftigen Zähnen als Halteelemente für Zahnersatz kann über implantat-gehaltenen Zahnersatz teilweise oder völlig vermieden werden und auch kosmetisch sehr anspruchsvolle Lösungen sind dank der Implantologie einfacher zu realisieren. In seiner einfachsten Form schließt Implantatzahnersatz eine Einzelzahnücke in einer ansonsten geschlossenen Zahnreihe oder stabilisiert mittels einiger weniger Implantate eine Vollprothese im zahnlosen Kiefer. Daneben gibt es mehr oder weniger komplizierte festsitzende und herausnehmbare implantatgetragene Versorgungsformen mit und ohne Miteinbeziehung von natürlichen Pfeilerzähnen (siehe weiter unten, Abbildung 2).



**a**



**b**



**c**



**d**



**e**



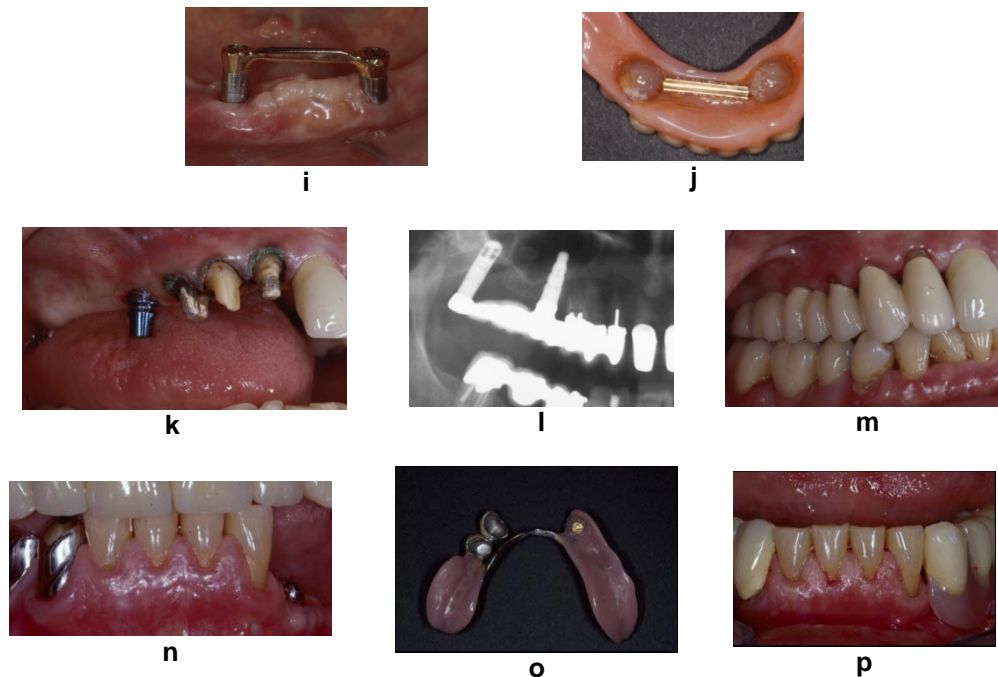
**f**



**g**



**h**



**Abbildung 2:** von der *Insertion eines Implantates(a, b)* bis zu *Kronenversorgung (c, d)*;  
*Implantatbrücken-Versorgung (e, f)*,  
*Steg-Versorgung auf 4 Implantaten im Oberkiefer (g, h)*,  
*Stegversorgung auf 2 Implantaten im Unterkiefer (i,j)*  
*Kombiniert Zahn-implantatgetragene Versorgung: festsitzende Verbundbrücke (k-m)*,  
*herausnehmbare Teleskopprothese auf 2 Zähnen mit einer implantatgetragenen*  
*Druckknopfverankerung (n-p)*

Bereits vor Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts hinein wurden durchaus auch Implantationsversuche unternommen, allerdings waren diese in aller Regel nicht von dauerhaftem Erfolg gekrönt. Ende der 1960er Jahre stellte als erster Brånemark (1969) die Ergebnisse langjähriger systematischer Forschungsarbeit mit Implantaten vor (19). Sie gaben der Implantologie einen wissenschaftlich fundierten Boden, der für das Fachgebiet bis in die heutige Zeit wegweisend wurde. Der Erfolg dentaler Implantate zum Ersatz zu Verlust gegangener Zähne ist inzwischen gut dokumentiert (19,21,127-129). Moderne Implantate bieten ein breites Feld an intra- und selbst extraoralen Verankerungsmöglichkeiten von Zahnersatz und Epithesen.

Viele Langzeituntersuchungen haben gezeigt, dass in Standardindikationen von einer Fünfjahres-Überlebensrate von deutlich über 90% ausgegangen werden kann (24,46,65).



Im Gegensatz zu den in der allgemeinen Chirurgie verwendeten Endoprothesen, wie z.B. künstlichen Herzklappen oder Hüftgelenkprothesen, die nach ihrer Einheilung allseitig von lebendem Gewebe eingeschlossen sind, perforieren dentale Implantate die Mundschleimhaut, mit dem auf ihnen befestigten Zahnersatz, zur Mundhöhle hin. In der Zahnmedizin handelt es sich demnach um offene Implantate, die permanent einer Kontamination mit der kommensalen oralen Mikroflora ausgesetzt sind.

## **1.2. Die Technik der Implantation**

Prinzipiell bestehen verschiedene Möglichkeiten einer Implantation: die Sofortimplantation, die verzögerte Sofortimplantation und die Spätimplantation. Die Auswahl des Verfahrens ist immer von der jeweiligen klinischen Situation abhängig. Bei der Sofort- und der verzögerten Sofortimplantation wird das Implantat unmittelbar oder bald nach Entfernung eines Zahnes in die frische beziehungsweise noch nicht vollständig verknöcherte Extraktionsalveole eingebracht. Bei der Spätimplantation wird das Implantat in ausgeheilten, regelrecht mineralisierten Knochen lange Zeit nach Zahnentfernung eingesetzt. Die Implantation in den Knochen erfolgt durch eine genormte, passgenaue Osteotomie mit Bohrern in aufsteigender Größe in einer vorher festgelegten Region, mit entsprechender Länge, Breite und Angulierung. Nach der Bohrung wird das Implantat je nach Implantatsystem und Knochenqualität eingedreht oder einklopft. In manchen Fällen ist eine chirurgische Manipulation im Sinne einer Augmentation notwendig, um die erforderliche Implantatstabilität und ein funktionell sowie kosmetisch ausreichend dimensioniertes Knochenlager zu erreichen.

## **1.3. Osseointegration, periimplantäres Hartgewebe**

Bei der Insertion eines Implantates verbleibt auch bei sorgfältigster Präparation des Implantatbetts und kalibrierter Bohrung ein gewisser Spalt zwischen Implantat und Knochen. Dieser Spalt wird im Rahmen der Einheilung mit neuem Knochen ersetzt, wobei die Geschwindigkeit und Güte dieses Prozesses von

vielen Faktoren abhängt, wie zum Beispiel der Knochendichte des Implantatlagers, dem Implantatdesign, der Mikromorphologie der Implantatoberfläche, der Kongruenz von Implantat und Lagerknochen und dem Ablauf der Wundheilung (Wundbettruhe) (29). So kann es zu einer nicht erwünschten bindegewebigen oder (besser) knöchernen Einheilung kommen. Von Brånemark (20) wurde der direkte Kontakt des Knochens mit dem Implantat ohne Bindegewebsinterposition als *Osseointegration* bezeichnet (134). Heutzutage gilt die erfolgreiche Osseointegration als Grundvoraussetzung für den langfristigen Erfolg einer Implantat-Therapie und die Prognose eines Implantates, das lediglich bindegewebig eingeeilt ist, als infaust.

Moderne Implantate haben eine Oberfläche mit osteophilen Eigenschaften. Dies bedeutet, dass der Knochen im Bereich des Implantatlagers auf das Implantat zuwächst, sich Osteoblasten und Progenitorzellen direkt auf der Implantatoberfläche ansiedeln und den Mikropalt allmählich durch Osteoidablagerung verschließen. Innerhalb der ersten 6-12 Wochen nach der Insertion entsteht so ein vitales, biologisches Interface zwischen den Osteoid ablagernden Osteoblasten und der Implantatoberfläche. Dieses Interface ist so stark, dass ein vollständig osseointegriertes Implantat durch physiologische Kräfte (z. B. Kauen) nicht gelockert wird.

#### **1.4. Periimplantäres Weichgewebe**

Die Anatomie der periimplantären Gewebe zeigt äußerlich starke Ähnlichkeit mit dem Parodontalgewebe (12,83). Bei einem naturgesunden Gebiss ist die Gingiva im Bereich des Zahnhalses mit dem Zahnschmelz über das so genannte Saumepithel und dessen Hemidesmosomen fest verbunden. Es bildet eine mechanische Barriere zwischen der bakteriell besiedelten Mundhöhle und dem bindegewebigen Zahnhalteapparat. Die Gingiva verfügt über eine reichere Durchblutung (Gefäßplexus) als die vom Zahn weiter entfernt gelegene Mundschleimhaut (137).

Im Gegensatz zur Gingiva und zum Parodont des natürlichen Zahnes ist das periimplantäre Weichgewebe ein narbiges Bindegewebe mit reduzierter immunologischer Kompetenz (32). Während bei einem Zahn über die kollagenen Fasern (Sharpeyschen Fasern) eine relativ elastische Verbindung im Knochenfach zustande kommt, findet sich bei einem Implantat eine Ankylose, was einen direkten Knochenkontakt bedeutet. Dadurch ist das Implantat im Knochen rigide verankert. Außerdem ist durch das Fehlen einer dem Parodont vergleichbaren Durchblutung der periimplantären Gewebe die Abwehrreaktion des Knochens viel langsamer als am gingivalen Weichgewebe.

### **1.5. Erkrankungen periimplantärer Gewebe**

Der Pathomechanismus der Parodontitis beschreibt die entzündlichen und degenerativen Veränderungen des Zahnhalteapparates mit allen seinen Strukturen. Ursache ist vor allem die Reizung der Gingiva durch bakterielle Beläge (Gingivitis) und in der Folge einer Besiedlung des sulkulären Biofilms in pathologisch vertieften Taschen mit parodontopathogenen Keimen, welche zu einer Osteolyse des marginalen Kieferknochens führen (Parodontitis) (59).

Am Implantat lassen sich ähnliche Vorgänge beobachten. Kommt es zu einer Reizung, beispielsweise infolge einer bakteriellen Besiedlung, dann reagiert das periimplantäre Gewebe mit einer (im Vergleich zum Parodont) deutlich verzögerten immunologischen Abwehrreaktion (90). Dies kann ebenso der Fall sein, wenn der Implantatdurchtritt im Bereich der physiologisch beweglichen Schleimhaut und nicht der angewachsenen Gingiva propria liegt. Behneke (1997) et al. beschreiben, dass in einem solchen Fall der mechanisch wirksame Barriereeffekt einer Gingiva propria aufgehoben ist und es zu einer chronisch rezidivierenden Reizung mit periimplantären Entzündung kommen kann (14).

Es entsteht eine Mukositis mit klinisch nachvollziehbaren Entzündungszeichen (Schwellung, Blutung auf Sondierung, Schmerzen, Anstieg der Sulkusflüssigkeits-Sekretionsrate). Diese Mukositis ist durch kausale Therapie vollständig ausheilbar (Restitutio ad integrum) (39,136). Anderenfalls kommt es zu einer Proliferation von Gefäßen und der periimplantäre Knochen reagiert auf

die Ausschüttung von Mediatoren mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität, also mit einer periimplantären Osteolyse. Dieser Gewebsschaden am periimplantären Stützknochen ist irreversibel, man spricht jetzt von einer Periimplantitis. Der mit dem Begriff Periimplantitis assoziierte Verlust an Knochen hat möglicherweise nicht nur bakterielle Ursachen. In der Literatur wird schon lange darüber diskutiert, ob Knochenabbau um dentale Implantate primär durch Überlastung, primär durch mikrobiologischen Einfluss oder eher als Kombination beider Faktoren hervorgerufen werden kann (37,54,55,73,93,95,97,138,139). Die meisten Untersuchungen haben gezeigt, dass Bakterien tatsächlich an der Durchtrittsstelle der Implantate einen Knochenabbau verursachen können (10,52,73,79,94,113,114). Daneben gibt es die Hypothese, dass auch Überlastung den Implantat-Knochenverbund aufbrechen kann, wie es in Tierversuchen und vereinzelt klinischen Beobachtungen beschrieben wurde (15,53,54,88,111,135,145). Die meisten wissenschaftlichen Abhandlungen tendieren dazu, dem bakteriellen Einfluss die größere Bedeutung zu geben (22,41,52,79,122,142).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung einer periimplantären Entzündung spielt auch die individuelle immunologische Antwort eines Patienten, aber auch Einflussfaktoren wie Implantatform und -oberfläche und die bereits erwähnte individuelle Beschaffenheit des periimplantären Weichteilabschlusses (135).

### **1.5.1. Bakterielle Besiedlung der periimplantären Strukturen**

Das allgemeine Erscheinungsbild einer Periimplantitis beinhaltet als wesentlichen Punkt die Progressivität und Irreversibilität des Knochenverlustes, der mit denen bei der Mukositis bereits geschilderten klinischen Befunden assoziiert ist. Hinzu kommen deutlich erhöhte Sondierungstiefen mit korrespondierenden, radiologisch erkennbaren Knochendefekten, eventueller Pusentleerung aus dem periimplantären Sulkus sowie möglicherweise eine instrumentell messbare Abnahme der Implantatstabilität.

Die bakterielle Besiedelung von Zähnen und Implantaten mit adhären Keimen kann unter anderem die Folge einer reduzierten Mundhygiene sein. Wie bei der Gingivitis und Parodontitis kommt es auch beim Implantat in aller Regel zunächst initial zu einer Plaqueansammlung am Durchtrittsbereich des Implantats mit Entstehung einer so genannten Mukositis. Die plaqueinduzierte Periimplantitis pflanzt sich auf eine bereits bestehende Entzündung der periimplantären Mukosa auf. Im Prinzip ist eine Mukositis reversibel. Unbehandelt breitet sich der Entzündungsvorgang nach apikal aus, wobei es durch zu vertikalen und horizontalen Knocheneinabbau in letzter Instanz schließlich zum Implantatverlust kommt. Das für eine Periimplantitis typische Keimspektrum entspricht dem einer parodontalen Erkrankung (81,115), ebenso der pathologische Mechanismus, durch den sich die entzündliche Tasche weiter vertieft, wenn die Bakterien den epithelialen Abschluss um das Implantat herum durchdrungen haben. Der Organismus versucht, das nun als infizierten Fremdkörper anzusehende Implantat abzustößeln, indem er den periimplantären Knochen progressiv abbaut, bis letztendlich das Implantat sich löst. Implantate, die von einer Periimplantitis betroffen sind, weisen allerdings bis zum terminalen Stadium keine bzw. kaum klinische Mobilität auf, da der verbleibende Restknochen im apikalen Bereich für eine klinisch unauffällige Festigkeit des Implantates sorgt (10).

### **1.5.2. Biomechanische Überlastung**

Eine biomechanische Überlastung des Implantates entsteht entweder durch sich nicht passiv verhaltende Suprakonstruktionen oder durch okklusale Überlastungen, die vermutlich mit periimplantären Mikrofrakturen im Knochen einhergehen (134). Durch den Verlust der Osseointegration in diesem Bereich kommt es zum Einwachsen von Epithel und Bindegewebe nach apikal. In der Anfangsphase häufig ohne erkennbare Entzündungszeichen, finden sich sekundär auch hier vermehrt parodonto-pathogene Keime in der sich bildenden Tasche (10).

### **1.5.3. Formen der periimplantären Immunantwort**

Die Form der Immunantwort eines Organismus auf die eine Periimplantitis auslösenden Noxen hängt von verschiedenen Einflussfaktoren ab, wie Allgemeinerkrankungen (Diabetes mellitus, HIV), exogenen Ursachen (z. B. Nikotinabusus), der hormonellen Konstitution oder psychischem Stress. Hinzu kommen genetische Faktoren, wie zum Beispiel Polymorphismen der Exprimierung von Entzündungsmediatoren oder deren Regulatoren (3,12).

Die Immunantwort des Körpers auf eine bakterielle Invasion des periimplantären Sulkus provoziert eine Kaskade von spezifischen und unspezifischen Reaktionen. Zunächst kommt es zu einer akuten Dilatation der Gefäße unterhalb des Saumepithels, in dem durch ausgeschüttete vasoaktive Mediatoren (Histamin, Serotonin) die Zellverbindungen zwischen den Endothelzellen gelöst werden. Die hieraus resultierende entzündlich-ödematöse Schwellung der Gingiva geht einher mit einer gesteigerten Sekretion von Exsudat aus dem Gingivalsulkus. Hierbei handelt es sich um die sogenannte Sulkusflüssigkeit (GCF, Gingival crevicular fluid) (60). Manche Autoren bezeichnen die GCF als eine nicht entzündliche Flüssigkeit, welche die Anheftung des epithelialen Attachments durch den Gehalt an haftungssteigernden Plasmaproteinen verbessert, antimikrobielle Eigenschaften besitzt sowie die Antikörperaktivität auslöst (56). Bei der Periimplantitis sowie bei der Parodontitis kann regelmäßig ein GCF-Anstieg im Sulkus beobachtet werden (3,109). Der Schweregrad der Entzündung korreliert also klinisch mit der Menge an produzierter Sulkusflüssigkeit, die sich entgegen dem Strom invadierender Bakterien krestalwärts in die Mundhöhle entleert. In dieser Sulkusflüssigkeit lassen sich Bestandteile der spezifischen und der unspezifischen Immunabwehr isolieren und nachweisen. Dazu gehören auch eine Vielzahl zellulärer Botenstoffe wie das endogene Pyrogen Interleukin (IL-1), das die Knochenresorption steigernde Prostaglandin E2 (PGE2), und der antifibrinolytische (antiproteolytische) Plasminogenaktivator-Inhibitor 2 (PAI2).

#### **1.5.4. Wechselwirkungen zwischen Mikrobiologie und Immunologie der Periimplantitis**

Zu den Bakterien, die mit der Entstehung der chronischen progressiven Parodontopathie und einer Periimplantitis in Zusammenhang gebracht werden, zählen *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythensis* (Tf) und *Treponema denticola* (Td) (82,94,121).

*Prevotella intermedia* und *Porphyromonas gingivalis* sind strikt anaerobe, gramnegative, kokkoide Stäbchen. Von diesen Mikroorganismen produzierte Enzyme (Kollagenasen) lösen das kollagene Stützgerüst des periimplantären Bindegewebes auf und erleichtern damit das Eindringen der weiteren Mikroorganismen. Infekte, an denen diese Bakterien beteiligt sind, sind fast ausschließlich endogene Infektionen. Sie weisen nur geringe Pathogenität auf. Charakteristisch ist, dass die gramnegativen Anaerobier in Infektionsherden fast nie in Reinkultur, sondern zusammen mit anderen anaeroben Keimen aufgefunden werden (62). *Treponema denticola* zählt zur Gruppe der Spirochäten, gehört zur normalen Mundflora und ist auf  $\alpha$ 2-Globulin aus dem entzündlichen Gingivaexsudat angewiesen, um eine Pathogenität zu erreichen (99). Als ein begleitender Erreger der Bacteroidesarten ist *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (früher *Actinobacillus*) zu nennen. Es handelt sich um ein gramnegatives, unbewegliches, feines Stäbchen, dessen Kolonien auf Blutagar makroskopisch ein seesternartiges Aussehen haben. Dieser Mikroorganismus bildet Leukotoxine, die den Zerfall polymorphkerniger Granulozyten verursachen und somit direkt in die zelluläre Immunabwehr eingreifen. Typische Zusammenhänge zwischen pathogenen Keimen beim gesunden Zahn/ Implantat und bei der Parodontitis/Periimplantitis sind im Anhang dargestellt (siehe S.71, Abbildung 10).

Die entzündlichen Reaktionen werden von einer Vielzahl von Botenstoffen und bestimmten Zytokinen gesteuert. Zu diesen Zytokinen gehört einer der mächtigsten allgemeinen Aktivatoren, das Interleukin (IL-1). Es gehört zu der Gruppe der entzündungsfördernden Signalstoffe, die die Freisetzung gewebeauflösender Enzyme bewirken. Außerdem ist das IL-1 zuständig für die

Aktivierung der Osteoklasten. Es liegt zellulär gebunden als IL-1 $\alpha$  und plasmatisch als IL-1 $\beta$  vor. Ein weiterer wichtiger Botenstoff ist das durch den positiven Feedback-Mechanismus mit IL-1 in Verbindung stehende Prostaglandin E2 (PGE2). Bei dessen Sekretion kommt es zu einer Vasodilatation, Schmerzerzeugung, Thrombozytenaggregation, Beeinflussung von T-Lymphozyten und Inhibierung der Bradykinin-Produktion. Für die Periimplantitis hauptauschlaggebend ist jedoch die durch PGE2 vermittelte osteoklastische Knochenresorption. Die Konzentrationen von PGE2 und IL-1 $\beta$  korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung am Zahn und Implantat (siehe S.71,

Abbildung 11).

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI2) gehört zu den Serumproteinen, die als Hemmstoff der körpereigenen Auflösung eines Blutgerinnsels dienen. Als ein wichtiges Regulationsprotein der Fibrinolyse und der Entzündungen wird es ebenfalls in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen und kann zur Diagnostik der Parodontitis/Periimplantitis angewendet werden (17,42,69).



## 1.6. Diagnostik der Periimplantitis

Wichtig für die Diagnostik der Periimplantitis sind geeignete ausgewählte klinische, immunologische, mikrobiologische Befunde und die Radiologie. Eine weitere Rolle spielen die Passgenauigkeit des Zahnersatzes und das Vorhandensein von Parafunktionen.

Die Wichtigkeit klinischer Befunde für die Evaluierung der periimplantären Gesundheit wurde von Mombelli & Lang betont (92). Zu den wesentlichen klinischen Befunden zählen die Bestimmung der periimplantären Sondierungstiefe, die Bestimmung der Blutungsneigung auf Sondierung, die Frage nach dem Vorhandensein von Pusaustritt aus dem Sulkus bei Sondierung oder Palpation und eine quantitative Beurteilung der periimplantären Beläge.

Zu den immunologischen auswertbaren Laborparametern gehören eine Vielzahl immunologischer Faktoren in der periimplantären Sulkusflüssigkeit, also Immunglobuline, Mediatoren, Enzyme und deren Abbauprodukte.

Ataoglu et al. (2002) folgern anhand der Ergebnisse ihrer Studie, dass die IL-1 $\beta$ -Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit zur Angabe der Gesundheit eines Implantates herangezogen werden können (5).

Aboyoussef et al. (1998) beschreiben in ihren Untersuchungen, dass die PGE<sub>2</sub>-Konzentrationen bei Vorliegen einer Periimplantitis am entzündeten Implantat leicht ansteigt im Vergleich zu einem gesunden Implantat (1).

Schmid et al. (1992) beschreiben, dass die PAI<sub>2</sub>-Konzentration am Implantat ähnlich der an einem Zahn reagiert und bei pathologischen Reizungen eine gewisse Aktivität, also eine Zunahme der Konzentration, aufweist (104,125).

Während einige Studien die Bedeutung dieser Befunde als einen hilfreichen Indikator für periimplantäre Entzündung hervorheben (100,4,57), sind andere Autoren der Meinung, dass sie sich klinisch aufgrund der aufwändigen und teuren Verfahren in der Diagnostik nicht behaupten können (80).

Dem Nachweis parodontopathogener Keime wird in der Parodontologie eine große Bedeutung beigemessen. Die Suche nach den die Parodontitis und Periimplantitis verursachenden Keimen beschränkt sich in der klinischen

Routine-Diagnostik auf eine Auswahl (drei bis fünf) der oben genannten Indikatororganismen, da man heute überzeugt ist, dass ein Anstieg der Konzentration eines jeden einzelnen der Keimspezies für sich zu einer Periimplantitis führen kann (35,52,63).

Die beiden wichtigsten Verfahren hierzu sind der kulturelle Nachweis und die semi-quantitative Bestimmung mittels Polymerase chain reaction (PCR-) Gensonden.

Luterbacher et al. (2000) sind der Meinung, dass die Einbeziehung eines mikrobiologischen Tests die diagnostischen Eigenschaften des PBI sowohl bei Zähnen als auch bei Implantaten signifikant verbessert (84). Leonhardt et al. (1999) propagieren, dass die mikrobiologische Diagnostik bei der Wahl einer gezielten Antibiose für die Therapie der Periimplantitis hilfreich sein kann (79).

Die PCR-Analyse erbringt Hinweise auf die Pathogenität der jeweiligen Flora. Im Gegensatz zum kulturellen Nachweis entfällt bei der PCR- Analytik die Möglichkeit einer Resistenztestung über das Antibiogramm. Die (im Falle der Anaerobier sehr diffizile) Anzüchtung ist dennoch und nach wie vor die Referenzmethode zur Bestimmung oraler Keime (86). Der entscheidenden Vorteil der PCR-Gensonde ist allerdings, dass es sich hier um den Nachweis lediglich von Fragmente bakterieller Nukleinsäuren handelt und man nicht wie bei der konventionellen Zellkultur auf die Übertragung und Anzüchtung vitaler Keime angewiesen ist (13,98).

Die Röntgendiagnostik gehört zur Basisuntersuchung einer zahnärztlichen Implantat-Nachsorge. Da sich einfach und rasch der marginale Knochenverlauf mesial und distal vom Implantat darstellen lässt, ist die Röntgendiagnostik bei Verdacht auf eine Periimplantitis unerlässlich. Am genauesten lassen sich diese Defekte mit standardisiert angefertigten intraoralen Kleinfilmern darstellen (47). Auch über Panoramaschichtaufnahmen kann bei geeigneter Projektion ein periimplantärer Knochendefekt erkannt werden. Schliephake (2002) beschrieb in einer Untersuchung, dass die Ermittlung der Knochenhöhe und Knochenregeneration bei Implantaten mit bukkalen Knochendefekten problematisch bleibt. Daten von intraoralen Röntgenbildern können daher zu einer Überbewertung der Knochenverankerung von Implantaten verleiten (124).

Nach Gómez (1999) ist der Verlauf des periimplantären Knochens dennoch ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung und für die Einschätzung des Erfolges einer Implantattherapie, wobei die kleinste radiologisch erkennbare Abbauschwelle bei 2 mm liegt (47,48).

Bei implantologisch-prothetischen Versorgungen hat der vorhandene Zahnersatz eine passive Lagerung aufzuweisen. Die okklusalen Konzepte werden nach der oralen Situation und Art der gewählten Suprakonstruktion ausgesucht und haben zum Ziel, eine harmonische, der Restbezahnung angepasste funktionelle und protektive Belastung der Zähne zu gewährleisten.

### **1.7. Probleme bei der Diagnostik der Periimplantitis**

Die pathologischen Veränderungen am Implantat bei Etablierung einer periimplantären Mukositis und Periimplantitis sind offensichtlich denen am natürlichen Zahn ähnlich. Aus den obigen Ausführungen ist ersichtlich, dass man in der Implantologie die Parameter der parodontalen Gesundheit auch zur Kontrolle der periimplantären Situation heranziehen kann, wobei auf eine kritische Bewertung der Befunde zu achten ist. Kritikpunkte sind vor allem die schlechte Reliabilität von Taschentiefenmessungen, die häufig in Frage gestellte Bedeutung von Periotest-Messungen, die technik- und untersucherabhängige Interpretation des Knochenniveaus auf Röntgenbildern, sowie allgemein Messwert-Schwankungen aller klinischen Befunde bei unterschiedlichen Untersuchern, Messterminen und –stellen (69).

Prinzipiell stellt sich zunächst die Frage, in wie weit überhaupt die Übertragbarkeit der Befunde von der Parodontologie auf die Implantologie möglich ist. Dies sei exemplarisch für die Bestimmung der Sondierungstiefe dargestellt. Am Parodont gelten Sondierungstiefen von ein bis drei Millimetern als physiologisch. Einheitliche Standardwerte für Sondierungstiefen bei gesunden oder pathologischen Implantatverhältnissen fehlen (60,61). Die Sondierungstiefen an gesunden Implantaten werden mit drei bis 3,5 mm (25) angegeben, können allerdings technikabhängig auch viel höhere Werte annehmen (53,73).

Schou et al. (2002) haben in ihren Untersuchungen an Affen beschrieben, dass Messungen von Sondierungstiefen an osseointegrierten Implantaten und Zähnen unterschiedlich ausfallen. Sogar bei einer leichten Periimplantitis war um das Implantat ein tieferes Eindringen der Sonde beobachtet worden als bei Zähnen mit Parodontitis (2,6,25,126). Bulthuis et al. haben gezeigt, dass der Untersucher eine Kraft von  $\leq 0,25$  N auf die Sonde ausüben sollte, um den tatsächlichen Wert einer parodontalen Messung zu bekommen (23). Mombelli et al. (96) beschrieben, dass Messungen der Sondierungstiefe am Implantat empfindlicher auf Kraftveränderungen reagieren als Messungen der parodontalen Tasche.

Ein weiteres Problem stellen interindividuelle Messwertdifferenzen dar, welche bei unterschiedlichen Untersuchern auftreten können. Einerseits kann die bei der Sondierung erforderliche Kraft zum Einführen der Sonde in den periimplantären Spalt abweichen zum anderen kann das Ablesen des tatsächlichen Messwertes auf der Skala der Parodontalsonde zwischen zwei Untersucher differieren.

Durch verschiedene Studien wurde gezeigt, dass die Genauigkeit der Messungen verbessert werden kann, wenn man einen bzw. alle beteiligten Untersucher kalibriert (33,49).

Nicht selten verläuft die Periimplantitis klinisch stumm und der Behandler entdeckt die Entzündung eventuell erst bei der nächsten Routineuntersuchung als Zufallsbefund oder gar erst bei Lockerung des Implantates. In akut verlaufenden, abszedierenden Fällen ist die Überlagerung der pathologischen Keime im Sulkus mit unspezifisch-opportunistischen, pyogenen Keimen häufig. In solchen Fällen kann die mikrobiologische Diagnostik der spezifisch parodonto-pathogene Keime schwierig sein.

## **1.8. Folgen, Therapie und Prognose der Periimplantitis**

Letztendlich sind die Folgen einer Periimplantitis ein Verlust an Kieferknochen, der sich von alleine gar nicht und über die gesteuerte Knochenregeneration zumindest nicht vorhersagbar regenerieren lässt. Selbst bei erfolgreicher

Periimplantitistherapie, d. h. bei Erhalt des betroffenen Implantates, ist hierdurch häufig mit ästhetischen oder funktionellen Einbußen zu rechnen. Kommt es zum Verlust des Implantates, kann unter Umständen der daran befestigte Zahnersatz unbrauchbar werden, was zu nicht unerheblichen auch finanziellen Belastungen des Patienten führen kann.

Das Ziel einer Periimplantitistherapie ist im Idealfall eine Wiederherstellung des Ausgangszustandes, das heißt wie nach erfolgter Osseointegration des Implantates zum Zeitpunkt der Eingliederung des Zahnersatzes. Dies bedeutet einerseits, den Knochenabbau zu stoppen. Andererseits wird die Regeneration des verlorenen Knochens angestrebt. Zusätzlich müssen die auslösenden Noxen beseitigt werden. Die Therapieform richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Dies wird hauptsächlich durch Art und Ausmaß des Knochendefekts sowie der klinischen Symptomatik bestimmt. Ein bekanntes Therapiekonzept der Periimplantitis ist das von Lang et al (74) vorgestellte AKUT-Schema.

Die Therapievarianten können in Anlehnung an gängige parodontale Therapieprinzipien in konservativ nicht-chirurgisch, chirurgisch-resektiv oder chirurgisch-regenerativ eingeteilt werden. Bei aussichtsloser Prognose erfolgt in aller Regel die Explantation.

Zahlreiche Studien verweisen auf die schlechte Prognose eines von einer Periimplantitis betroffenen Implantates (111,118,133,141,146), klinische Langzeituntersuchungen zur Periimplantitistherapie selbst sind rar (78,119). Die Prognose einer Periimplantitis scheint in erster Linie vom Grad der Destruktion des periimplantären Knochens abhängig (67), da dadurch die Tiefe der Taschen und das entsprechende mikrobiologische Milieu bestimmt werden. Es ist davon auszugehen, dass alle weiteren die periimplantäre Gesundheit beeinflussenden Faktoren (Mundhygiene, Immunstatus, Tabak-Konsum) sich in analoger Weise auf den Erfolg einer Periimplantitistherapie auswirken.

Engel (36) stellte fest, dass bei herkömmlicher chirurgischer Periimplantitis-Therapie unter Umständen nur gut die Hälfte der behandelten Implantate die kommenden fünf Jahre überstehen.

In der Literatur sind keine verbindlichen Behandlungskonzepte bekannt. Baron et al. beschreiben in einer Literaturübersicht, dass sich die Festlegung auf eine bestimmte Therapiemethode nicht empfiehlt, da das Erscheinungsbild der Periimplantitis zu heterogen ist (10).

## 1.9. Ziele der Studie

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die orientierende Beschreibung der klinischen, mikrobiologischen und immunologischen Verhältnisse am Implantat im Follow-up vor und nach Periimplantitistherapie, und zwar über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Dazu sind die periimplantären Befunde zwischen einer Gruppe von Patienten mit einer klinisch manifestierten Periimplantitis und einer klinisch gesunden Kontrollgruppe mit einer im zahnlosen Unterkiefer mit einem Konfektions- oder Doldersteg retinierten Overdenture miteinander zu vergleichen. Folgende Hypothesen sollten untersucht werden:

1. Die periimplantären Befunde von Patienten mit einer Periimplantitis unterscheiden sich nicht von denjenigen gesunder Kontrollpatienten.
2. Eine Periimplantitisbehandlung bei Patienten mit manifester Periimplantitis hat keinen Einfluss auf die periimplantären Befunde.
3. Scheintherapeutische Interventionen bei Patienten ohne klinisch manifeste Periimplantitis haben keinen Einfluss auf die periimplantären Befunde
4. Die periimplantären Befunde verändern sich über einen Beobachtungszeitraum von ca. 1 Jahr nach einer Periimplantitisbehandlung nicht.
5. Die erhobenen periimplantären Befunde (klinisch, bakteriell und immunologisch) eignen sich nicht für die Periimplantitisiagnostik.

## 2 MATERIAL

### 2.1. Studienpopulation

Alle Patienten dieser Studie stammen aus dem Kollektiv des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen (Implantatregister des ehemaligen Sonderforschungsbereich 175 Implantologie). In die vorliegende Studie wurden 32 Patienten aufgenommen, die im Laufe der vorausgegangenen 15 Jahre mit herausnehmbaren Unterkiefer-Stegprothesen (Doldersteg oder individuell gefrästen Steg siehe S. 5 Abbildung 2 g, i) auf osseointegrierten Implantaten versorgt worden waren. Bei der Untersuchung wurden 16 Periimplantitis-Patienten und zur Kontrolle ein homogenes Kollektiv von 16 gesunden ohne Periimplantitis nach bestimmten Kriterien (siehe S. 28, 3) ausgesucht. Die klinischen Untersuchungen der Studie erstreckten sich von 1999 bis 2008. Ein positives Ethik-Votum der Tübinger Universitätsklinik sowie eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer waren Voraussetzung für die Erhebung studienrelevanter Daten (Projektnummer 98/2003, Votum vom 08.10.2003).

### 2.2. Einschlusskriterien

Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte nach den in Tabelle 1 angegebenen Einschlusskriterien.

**Tabelle 1:** *Einschlusskriterien*

<b>Periimplantitis Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollpatienten</b>
Der Patient stimmt der Aufnahme in die Studie zu	
Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme	
Vorausgegangene Versorgung mit einer Steg-retinierten Vollprothese im Unterkiefer, vor mindestens zwölf Monaten eingesetzt.	



## **Periimplantitis Patienten**

## **Gesunde Kontrollpatienten**

Vorliegen einer klinisch und radiologisch nachgewiesenen Periimplantitis

Klinisch und radiologisch Ausschluss einer Periimplantitis

---

Abwesenheit internistischer Probleme wie Immunschwäche bzw. Immunsuppression

Diabetes mellitus, Erkrankungen des rheumatischen Formkreises, Blutgerinnungsstörung

Keine vorausgegangene Strahlentherapie bei der der Kopf-/Halsbereich im Strahlenfeld lag

Keine vorausgegangene Chemotherapie

Klinische und radiologische Osseointegration aller Implantate nach Insertion

---

## **2.3. Ausschlusskriterien**

### **Allgemein:**

- - Der Patient stimmt der Aufnahme in die Studie nicht zu.
- - Bekannter Alkohol- oder sonstiger Drogenabusus.
- - Medizinische Grunderkrankungen, bei denen eine zahnärztlich-chirurgische Behandlung kontraindiziert ist.

### **Zahnärztlich:**

- Bruxismus

## **2.4. Patientenselektion**

### **2.4.1. Patienten mit Periimplantitis**

Das Kollektiv der 16 an Periimplantitis erkrankten Patienten stammte zum einen aus dem jährlichen Recall, wobei eine bislang unentdeckte Periimplantitis diagnostiziert worden war. Andererseits wurden Patienten aufgenommen, die sich außerplanmäßig aufgrund von Beschwerden als Schmerzpatienten

vorstellten. Vor der Aufnahme in die Studie wurde eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Dem Wunsch nach einer systematischen und standardisierten Diagnostik und Kombinationstherapie einer Periimplantitis trägt das AKUT-Schema Rechnung (auffangende kumulative unterstützende Therapie) (75).

Dieses Diagnose/Therapieschema ist im Prinzip ein Entscheidungsbaum, über den man bei Vorliegen bestimmter Befunde und nach Einschätzung ihres Schweregrades eine in ihren Effekten wissenschaftlich untersuchte, adäquat individualisierte Therapie auswählt (siehe unten Tabelle 2).

**Tabelle 2:** AKUT-Schema von Lang et al. der klinischen Befunde der periimplantären Situation (74). <sup>1</sup>Plaqueindex, <sup>2</sup>Papillenblutungsindex, <sup>3</sup>Sondierungstiefe(mm), \*Röntgen

Klinische Befunde					AKUT-Klassifikation	Klinische Diagnose	AKUT-Therapiekategorie
PI <sup>1</sup>	PBI <sup>2</sup>	Pus-Austritt	ST <sup>3</sup> mm	R-Defekt*			
+/-	-	-	<4	-	0	Gesund	(A)
+	+	-	<4	-	I	Mukositis	A
+	+	+/-	4-5	+	II	Leichte Periimplantitis	A+B
+	+	+	>5	++	III	Mittelschwere Periimplantitis	A+B+C
+	+	+	>5	+++	IV	Starke Periimplantitis	A+B+C+D
+	+	+	>5	++++	V	Starke Periimplantitis	E

**A:** Mechanische Reinigung zum Entfernen von Belägen und Zahnstein.  
Anweisungen hinsichtlich effizienterer Mundhygiene.

**B:** Antiseptische Therapie:  
Chlorhexidin-Digluconat als Mundspülung, Taschenspülung und Gel

**C:** Antibiotische/antiinfektive Therapie:  
Lokal mit Anwendung von Medikamenten mit Depotwirkung.

**D:** Chirurgischer Ansatz:  
1. Resektive Chirurgie  
2. Regenerative Chirurgie.

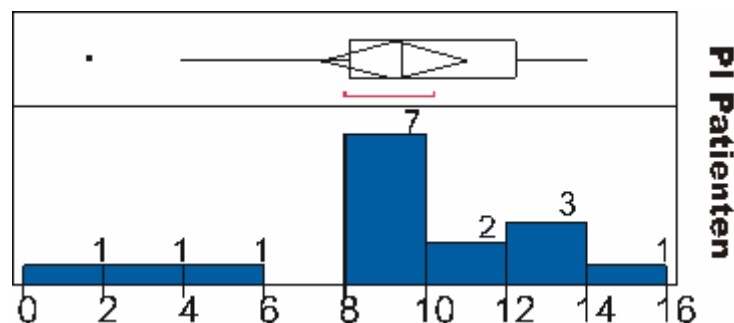
**E:** Explantation .

Das mittlere Alter der Periimplantitis-Patienten betrug 69 Jahre, der jüngste Patient war 40 Jahre, der älteste 85 Jahre alt. Die inserierten Implantate waren sämtlich in der interforaminalen Region implantiert worden. Es sind unterschiedliche Implantatsysteme zum Einsatz gekommen (siehe Tabelle 3). Zur Entnahme der Befunde wurde bei allen Patienten mit mehreren Implantaten nur das am schwersten erkrankten Implantat ausgewählt.

**Tabelle 3:** *Verwendete Implantatsysteme bei der Periimplantitis-Patientengruppe (Abkürzungen siehe S.66, im 8.1)*

Implantatsystem	Anzahl Patienten
Bonefit	4
Brånemark	2
Frialit-2 Schraube	5
IMZ	2
Ledermann-Schraube	2
Xive	1

Die mediane Liegedauer der untersuchten Implantate der Periimplantitispatienten betrug bei Studienanfang 8 Jahre (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** *Histogramm mit Boxplot der Tragedauer der untersuchten Implantate in Jahren bei Studieneintritt der Periimplantitis(PI) Patienten. Über den Balken ist die Anzahl der Implantate angegeben. Das Boxplot umschließt die 25%-75% Quartile, wobei die rote Klammer dem am höchsten besetzten Quartil entspricht; die Wiskers geben die Grenzwerte an.*

## 2.4.2. Gesunde Kontrollpatienten

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte durch elektronische Abfrage des Implantat-Registers: Patienten, die im Zeitraum des geplanten Studienbeginns ohnehin zu einer jährlichen Implantatkontrolle einbestellt worden waren, wurden acht Wochen vor ihrem eigentlichen Recall-Termin telefonisch befragt und nach Erfüllung der Einschlusskriterien (siehe S.21;*Einschlusskriterien*) in die Studie aufgenommen. Patienten-Stammdaten und die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme wurden eine Woche vor Behandlungsbeginn eingeholt.

Als Kontrollgruppe dienten 16 gesunde Recall-Patienten, bei denen eine Periimplantitis radiologisch und klinisch ausgeschlossen worden war und bei denen anstelle der Periimplantitis-Therapie eine einmalige professionelle Implantat- und Prothesenreinigung durchgeführt wurde.

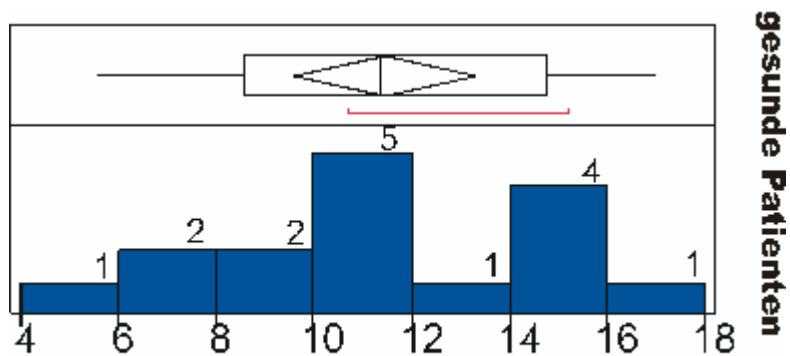
Das mittlere Alter dieser gesunden Patienten betrug 73 Jahre, der jüngste Patient war 63, der älteste 81 Jahre alt.

Der Versorgung entsprechend waren die Implantate auch hier im interforaminalen Bereich des Unterkiefers gesetzt worden. Es sind ebenfalls unterschiedliche Implantatsysteme verwandt worden (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** *Verwendete Implantatsysteme bei der Kontrollgruppe. (Abkürzungen siehe S.66, im 8.1)*

<b>Implantatsystem</b>	<b>Anzahl Probanden</b>
Bonefit	2
Brånemark	2
Frialit-2 Schraube	4
IMZ	6
Ledermann-Schraube	2

Zur Entnahme der Befunde wurde bei alle Patienten mit mehreren Implantaten nur das gesündeste Implantat ausgewählt. Die Auswahl erfolgte nach den klinischen Parametern wie in Abschnitt 3.2 (vgl. S.29) dargestellt. Die mediane Liegedauer der untersuchten Implantate der gesunden Kontrollgruppe betrug bei Studienanfang 11,4 Jahre (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Histogramm und Boxplot der Tragedauer der untersuchten Implantate bei Studieneintritt der gesunden Patientengruppe. Über den Balken ist die Anzahl der Implantate angegeben. Das Boxplot umschließt die 25%-75% Quartile, wobei die rote Klammer dem am höchsten besetzten Quartil entspricht; die Wiskers geben die Grenzwert an.

Das Geschlecht war in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt mit einem insgesamt etwas höheren Frauenanteil (siehe unten Tabelle 5).

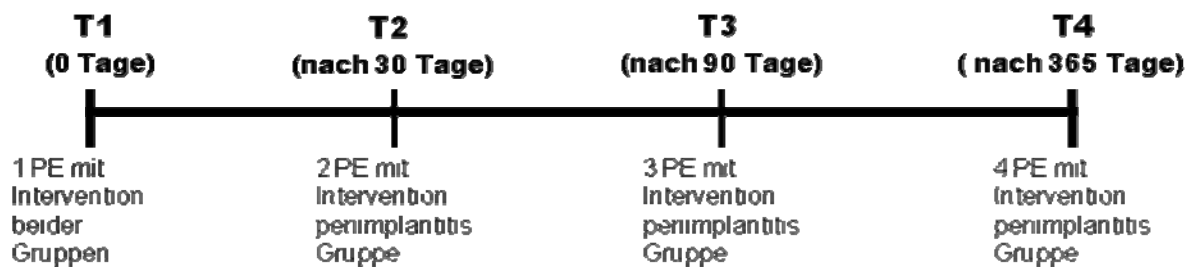
**Tabelle 5:** Geschlechterverteilung der gesunden(G) und Periimplantitis(PI) Patienten

<b>Geschlecht</b>	<b>Periimplantitis-Patienten</b>	<b>Gesunde Probanden</b>
männlich	6	7
weiblich	10	9

## 2.5. Studienablauf

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Pilotstudie. Es wurden zwei Patientengruppen (Periimplantitis/gesund) miteinander verglichen. Innerhalb jeder Gruppe wurden jeweils Veränderungen des klinischen Befundes zwischen zwei unterschiedlichen Untersuchungsterminen gegenübergestellt. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr mit Nachuntersuchungen nach einem, drei und zwölf Monaten (siehe unten Abbildung 5). Zielgröße der Analyse war die Ausprägung ausgewählter Befunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten, jeweils bei beiden Patientengruppen, sowie untereinander.

**Abbildung 5:** Schaudiagramm mit dem Studienablauf und Probenentnahmen (PE) an den verschiedenen Tagen. Bei der gesunden Kontrollgruppe fand lediglich bei T1 eine Intervention mit einer professionellen Implantatreinigung und Spülung (CHX) statt. Die therapeutischen Interventionen in der Periimplantitisgruppe fanden zu jedem Untersuchungszeitraum statt und richteten sich nach dem AKUT-Schema (vgl. S23, Tabelle 2)



## 3 METHODEN

### 3.1. Untersuchungsmethoden

Die Tabelle 6 weiter unten fasst die in diesen Untersuchungen für jedes Implantat zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten durchgeführten klinischen Messungen sowie die Laboranalysen zusammen.

**Tabelle 6:** Probenentnahme nach den drei Parametern.

Klinisch	Immunologisch	Mikrobiologisch
modifizierter Plaquesindex(mPII)	Konzentration von Interleukin-1 $\beta$ in der Sulkusflüssigkeit (IL- 1 $\beta$ )	Konzentration pathogener Keime Porphyromonas gingivalis (Pg)
modifizierter Blutungsindex(mBOP)	Konzentration von Prostaglandin E2 (PGE-2)	Prevotella intermedia (Pi)
Implantatstabilität (Periotest-Methode)(PTV)	Konzentration von Plasminogenaktivator- Inhibitor 2(PAI-2)	Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)
Sondierungstiefe (PPD)		Tannerella forsythensis (Tf)
Sulkusflüssigkeitsfließrate (GCF)	mittels Periotron- Gerät*	Treponema denticola (Td) mittels PCR-Analyse**

\* siehe 3.3 und 3.4 \*\*

### 3.2. Klinische Befunde

Die Bestimmung der Plaqueschicht am Implantat erfolgte mit dem Plaqueindex nach Silness und Loe (51) ohne Anfärbung, der ebenfalls für die Untersuchung modifiziert worden ist (mPII, weiter unten Tabelle 7). Dadurch dass jedoch keine Angaben zum Schweregrad oder der Progression der Erkrankung ableiten ließen diente es daher primär zur Beurteilung der Compliance des Patienten sowie des Therapieerfolgs.

Nach Bestimmung des mPII- Index wurden die periimplantären Sondierungstiefen gemessen. Die Sondierungstiefen zur Bestimmung des Attachmentverlustes wurde von einem Referenzpunkt (Übergang Steg/Implantat) am Implantat an vier Stellen (mesial, distal, bukkal und oral) zirkulär am Implantat mit einer kalibrierten Parodontalsonde (CP-18 von Hu-Friedy, Leimen, Deutschland) gemessen worden. Diese vier Einzelmessungen sind mit dem Mittelwert zusammengefasst worden.

Die Blutungsneigung ist mit dem modifizierten Blutungsindex (Bleeding on probing; BOP nach Saxton und Van der Quderaa (9)) 30 Sekunden nach der Bestimmung des mPII und Sondierungstiefen erhoben worden. Die Modifikation bestand darin, dass hier man sich nach der Tabelle 7 ordnete (mBOP; weiter unten Tabelle 7). Der mBOP-Wert des am stärksten blutenden Areal der vier Sondierungsstellen am Implantat wurde als Bezugsgröße festgelegt.

*Tabelle 7: Klinische Hygieneparameter*

<b>Index</b>	<b>Modifizierter Plaque-Index (mPI)</b>	<b>Modifizierter Blutungs-Index (mBOP)*</b>
<b>0</b>	keine Beläge sichtbar	keine Blutung vorhanden
<b>1</b>	einzelne Plaque-Inseln vorhanden	winziger Blutsaum im Sulkus sichtbar
<b>2</b>	zusammenhängende Plaque-Areale	deutlicher Blutsaum, der den Sulkus vollständig auffüllt
<b>3</b>	massive Verdeckung großer Anteile der intraoralen Oberfläche	profuse Blutung tropft aus dem Sulkus

\* 30 Sekunden nach Bestimmung der Sondierungstiefe



Die Pusentleerung aus der periimplantären Tasche ist analog dem modifizierten BOP bei der Sondierung bestimmt worden.

Zur Überprüfung der Festigkeit der Implantate kam das Periotestgerät (Gulden Messtechnik, Bad Bensheim, Deutschland) zum Einsatz. Dabei sind die Implantate nach Abschrauben der Stegkonstruktion einzeln je nach Implantatsystem entweder am Abutment oder unter Verwendung eines speziellen Messpfostens in einer Höhe von 2 Millimetern oberhalb der Durchtrittsstelle gemessen worden. Jedes Implantat wurde dreifach hintereinander gemessen und daraus der Mittelwert für die statistische Auswertung errechnet.

Die Sulkusflüssigkeit wurde zur Bestimmung ihrer Fließrate (GCF) und zur Analyse der IL-1 $\beta$ -, PAI2- und PGE2-Konzentrationen mit einem vorgefertigten sterilen Löschiapierstreifen (PerioPaper $\text{®}$ ; Proflow Inc., Amityville, New York, USA) aus der periimplantären Tasche entnommen. Hierfür erfolgte zuerst die Reinigung des Implantathalses mit einem sterilen Watterpellet. Dann wurde vorsichtig mit einem Luftbläser getrocknet und sorgfältig mit Watterollen und einem Speichelzieher trocken gelegt. Der Papierstreifen gelangte mindestens einen Millimeter weit in die periimplantäre Tasche und wurde dort für exakt 60 Sekunden belassen. Das GCF-Volumen wurde elektronisch mit dem Periotron 6000 (Harco Electronics, Winnipeg, Ontario, Kanada) ermittelt. Ausgehend vom ermittelten Periotron-Wert konnte das aktuelle GCF-Volumen über die gemessene Zeit anhand einer genormten Eichkurve bestimmt werden. Die Kalibrierung dieser Kurve erfolgte mit Humanserum nach Herstellerangaben.

### **3.3. Immunologische Analyse**

Unmittelbar nach der Probenentnahme für die GCF wurden dieselben Papierstreifen in ein Eppendorf-Transportröhrchen mit 100  $\mu$ l verdünnter, gepufferter Phosphatsalzlösung (PBS) eingeführt. Es erfolgte die Entnahme einer zweiten Probe, wieder über eine Zeit von 60 Sekunden. Dieser Periotron-

Streifen wurde zu dem ersten in dasselbe Eppendorf-Röhrchen gelegt und das Röhrchen mit den beiden Streifen bis zur weiteren Verarbeitung bei -70 °C gelagert.

Die IL-1 $\beta$ - und PGE2- Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit wurde mit einem kommerziellen ELISA-Kit bestimmt (Endogen Inc., Cambridge, USA). Dieses immunologische Nachweisverfahren beruht auf einer enzymatischen Farbreaktion. Es wurden die bei der GCF- Bestimmung in Puffer verdünnten Sulkusflüssigkeitsproben verwendet.

Die Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 2 (PAI2)- Konzentration in der Sulkusflüssigkeit wurde ebenso mit Hilfe des ELISA (American Diagnostica Inc.; Stanford, CT, USA) bestimmt wie die IL-1 $\beta$ - und PGE2 Konzentrationen.

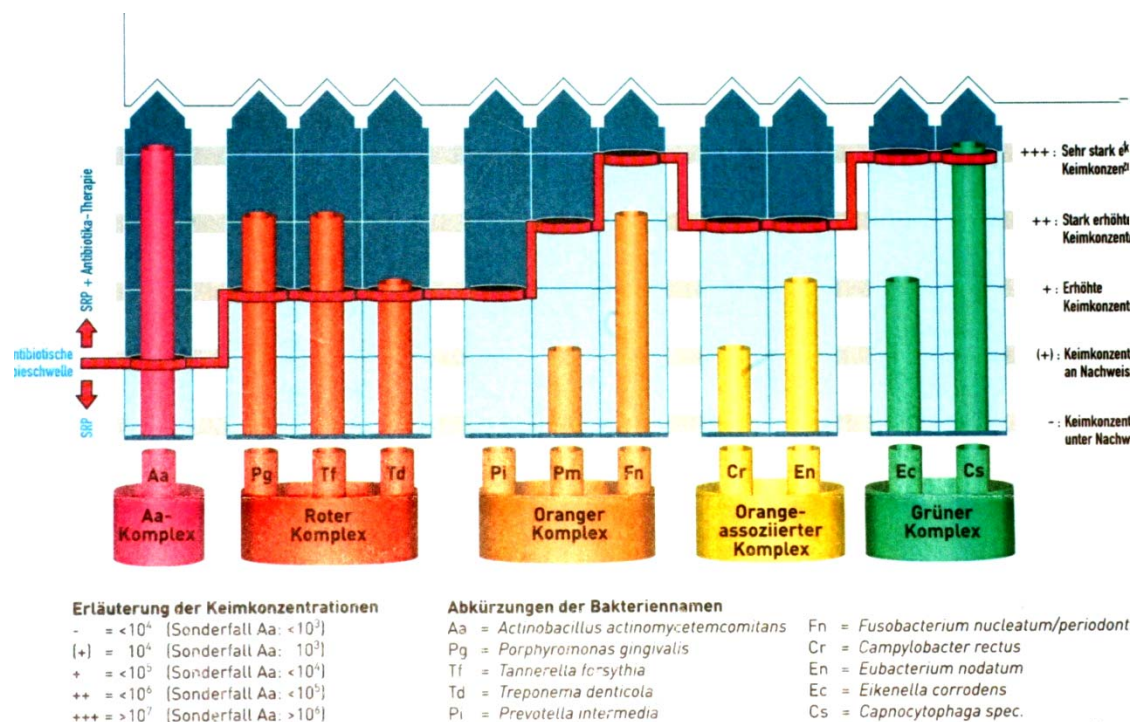
### **3.4. Mikrobiologische Analyse**

Die Bestimmung der relativen Besiedelung der periimplantären Tasche mit parodontopathogenen Markerkeimen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythensis* (Tf), *Treponema denticola* (Td) und *Prevotella intermedia* (Pi) erfolgte mittels kommerziellem Gensondentest durch semi-quantitative PCR-Analyse (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland). Nach Entnahme der GCF-Proben erfolgte der Plaqueprobenabstrich, ebenfalls unter relativer Trockenlegung. Die Plaqueproben wurden mit jeweils zwei sterilen endodontischen Papierspitzen pro Implantat (ISO 40, Roeko, Langenau, Deutschland), welche für 15 Sekunden an der tiefsten Sondierungsstelle in den Fundus des Sulkus eingeführt wurden, entnommen. Sie kamen in ein leeres Eppendorf-Röhrchen und wurden bis zur Bearbeitung bei -70 °C im Labor zwischengelagert. Später wurden die Proben mit dem Micro IDent® -Test im abteilungseigenen Labor nach Herstellerangaben wie folgt verarbeitet:

- DNA-Isolierung aus der endodontischen Papierspitze (High Pure PCR Template Preparation Kit, ROCHE Diagnostics GmbH, Mannheim; Deutschland)

- Multiplex-Amplifikation mit Biotin-markierten Primern (MicroDent® Kit, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland)
- Reserve Hybridisierung (MicroDent® Kit, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland)

Die relative Konzentration aller 5 einzelner Keime - ohne Gewichtung der jeweiligen spezifischen Pathogenität – konnte Werte von 0,1,2 und 3 annehmen. Daraus wurde ein Summenscore mit einem möglichen Maximalwert von 15 gebildet. In der unteren Abbildung (Abbildung 6) werden die einzelnen Keimkonzentrationen bildlich dargestellt.



**Abbildung 6:** Darstellung der Keimkonzentrationen der verschiedenen Keime (Y-Achse) bezogen auf die Ausprägung (X-Achse +, ++, +++ -sehr stark erhöhte Keimkonzentration) eines Periimplantitispatienten

### **3.5. Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie an T1 der gesunden Patientengruppe bestand aus Mundhygieneinstruktionen sowie einer einmaligen professionellen Mund- und Implantatreinigung mit Politur und Spülung der periimplantären Taschen mit 0,1% Chlorhexidin-Diglukonat-Spüllösung (CHX). An den weiteren Terminen T2, T3 und T4 wurde Therapie nulla betrieben.

In der Periimplantitis-Gruppe entschied die Eingangsuntersuchung, je nach Schweregrad der Periimplantitis, über chirurgische oder konservativ-geschlossene (nicht chirurgische) antiinfektive Therapiemaßnahmen entsprechend des AKUT-Schemas (vgl. S. 23, Tabelle 2).

Den vorausgegangenen Ausführungen ist zu entnehmen, dass die Wahl der geeigneten Therapie in erster Linie vom Schweregrad der Befunde abzuhängen scheint. In vielen Fällen empfiehlt sich eine Kombination der verschiedenen Therapieansätze, auch unter Zuhilfenahme von Adjuvantien wie zum Beispiel lokalen oder systemischen Antibiotika (59) oder lokal antimikrobiell wirksamen Substanzen.

Sieben Patienten mit Sondierungstiefen über sechs Millimetern folgten dementsprechend der invasiven Therapieform: Implantatoplastik, Osteoplastik und instrumenteller Dekontaminierung (siehe weiter unten folgende Abschnitten). Bei den restlichen neun Periimplantitispatienten lagen Taschentiefen von weniger als sechs Millimeter vor. Hier erfolgte eine geschlossene Kürettage mit Ultraschall und Spülung mit CHX (siehe näheres 3.5.1 und 3.5.2).

#### **3.5.1. Nicht-chirurgische Therapie**

Bei der konservativen Initialtherapie wird versucht, die Mukositis durch eine optimale Mundhygiene in Kombination mit antimikrobiellen (94) und plaquehemmenden Substanzen (z.B. Chlorhexidindiglukonat 0,1-0,2%) zu beseitigen und den Patienten zu animieren, die Mundhygiene zu optimieren. Zusätzlich wird das Implantat durch geschlossenen Kürettage (Deep scaling)

mit nichtmetallischen Küretten gereinigt sowie die supragingivalen Bereich des Implantatkragens oder Aufbaus poliert (131,148). Anschließend können zur Eliminierung der verbleibenden pathogenen Keime vor allem in therapieresistenten Fällen lokale oder systemischen Antibiotika verabreicht werden (38,94).

### **3.5.2. Chirurgisch-resektive Therapie**

Bei einer mit Taschentiefen über fünf Millimeter einhergehenden Periimplantitis ist in aller Regel eine resektive Therapie indiziert. Hier werden eine chirurgische Darstellung des Bereiches mit paramarginaler Schnittführung (modifizierten Widman-Lappen) und anschließender Knochenrekonturierung, sowie eine chemische oder mechanische Implantatoberflächenreinigung durchgeführt. Durch die gewählte Schnittführung wird das infizierte Granulationsgewebe vollständig entfernt. Dies ist folglich direkt mit einer chirurgischen Reduktion der periimplantären Tasche verbunden (147).

Unter Umständen kann mit einer anschließenden regenerativen Therapie versucht werden, den verlorenen Knochen wieder aufzubauen.

### **3.5.3. Chirurgisch-regenerative Therapie**

Mittels gesteuerter Knochenregeneration (Guide bone regeneration, GBR) und unter Zuhilfenahme von autologem Knochen oder Knochenersatzmaterial können verbleibende kleinere periimplantären Knochendefekte nach vollständiger Dekontaminierung der Implantatoberfläche wiederaufgebaut werden. Dies dient vor allem der Reduktion der knöchernen Tasche und zur Verbesserung der postoperativen Ästhetik. Hierfür wird das Augmentationsmaterial auf den denudierten Knochen um das Implantat gebracht und eventuell mit einer Membran bedeckt (50,106).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine wirkliche Reosseointegration des so behandelten Implantates im vormals exponierten Bereich nicht zu erwarten ist, aber immerhin der Knochenaufbau in situ bleibt und somit die Tasche von der Knochenseite her langfristig reduziert ist (107,132).

Eine regenerative Therapie sollte erst nach einer konservierenden Vorbehandlung und abgeklungener akute Entzündungssymptomatik durchgeführt werden. Davor ist zu entscheiden, ob eine Adaptation des gebildeten Mukoperiostlappens an das Implantat mit Augmentationsmaterial für die gedeckte Einheilung überhaupt möglich ist.

#### **3.5.4. Kontrolle der prothetischen Versorgung**

Als weitere Maßnahmen wird die Funktion des vorhandenen Zahnersatzes kontrolliert und optimiert. Passung und Passivität des Sitzes des Zahnersatzes wird überprüft und im Bedarfsfall verbessert sowie potentiell vorhandene Hyperbalancen oder Frühkontakte eliminiert.

#### **3.5.5. Explantation**

Bei einem Knochenabbau von mehr als Zweidritteln der Implantatlänge, bei therapieresistenter Periimplantitis, bestimmten prothetischen Komplikationen wie Implantat- oder Schraubenfraktur oder ästhetisch stark beeinträchtigender Situation der Implantate ist deren Entfernung indiziert (136). Die Explantation erfolgt mit Hilfe einer Zange oder rotierenden Instrumenten, z. B. einem passenden Trepanbohrer. In diese Studie kam es zu keine Explantation.

### **3.6. Statistische Methode**

Alle klinisch erhobenen Daten wurden unmittelbar manuell im Studienformular festgehalten, anschließend in die elektronische Datenverarbeitung umgesetzt, (Microsoft Excel 2000) und von dort in das Statistik-Programm (JMP Version 5.0.1, SAS-Institute Inc., Cary, USA) importiert. Mit diesem Programm wurde neben den statistischen Berechnungen auch deren graphische Darstellungen durchgeführt (8).

Es wurde zusätzlich jeder einzelner Befund auf die potentiellen kurz- bis mittelfristigen Auswirkungen der therapeutischen Maßnahmen hin untersucht durch einen paarweisen Vergleich der Termine T1-T2, T1-T3 und T1-T4. Als analytische Statistik wurden die Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) und der paarweiser Vergleich (t-Test) herangezogen, bei einem Signifikanz-Niveau von  $p < 0,05$ .

Zur Visualisierung der Verläufe schloss sich die ANOVA über den gesamten Beobachtungszeitraum mit den Zeitintervallen T1-T4 an.

Zu der deskriptiven Statistik wurde je nach Fragestellung Mediane, Mittelwerte, Standardabweichungen und Differenzen von Mittelwerten beurteilt und für die Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen ihre zugehörigen 95% Konfidenzintervallen berechnet (7).

In manchen Fällen wurden zur Visualisierung die Boxplots nach Tukey (144) dargestellt.

Dabei sind zwischen den untersuchten Gruppen, an den unterschiedlichen Untersuchungsterminen, die Fallzahl (n) der Patienten manchmal verschieden. Dies kommt damit zustande dass die gesunden Patienten nicht mehr zum Recall erschienen und die Periimplantitispatienten sich ausgeheilt fühlten. Deshalb ist die Interpretation der erreichten statistischen Signifikanzen in diesen Fällen relativiert.

## 4 ERGEBNISSE

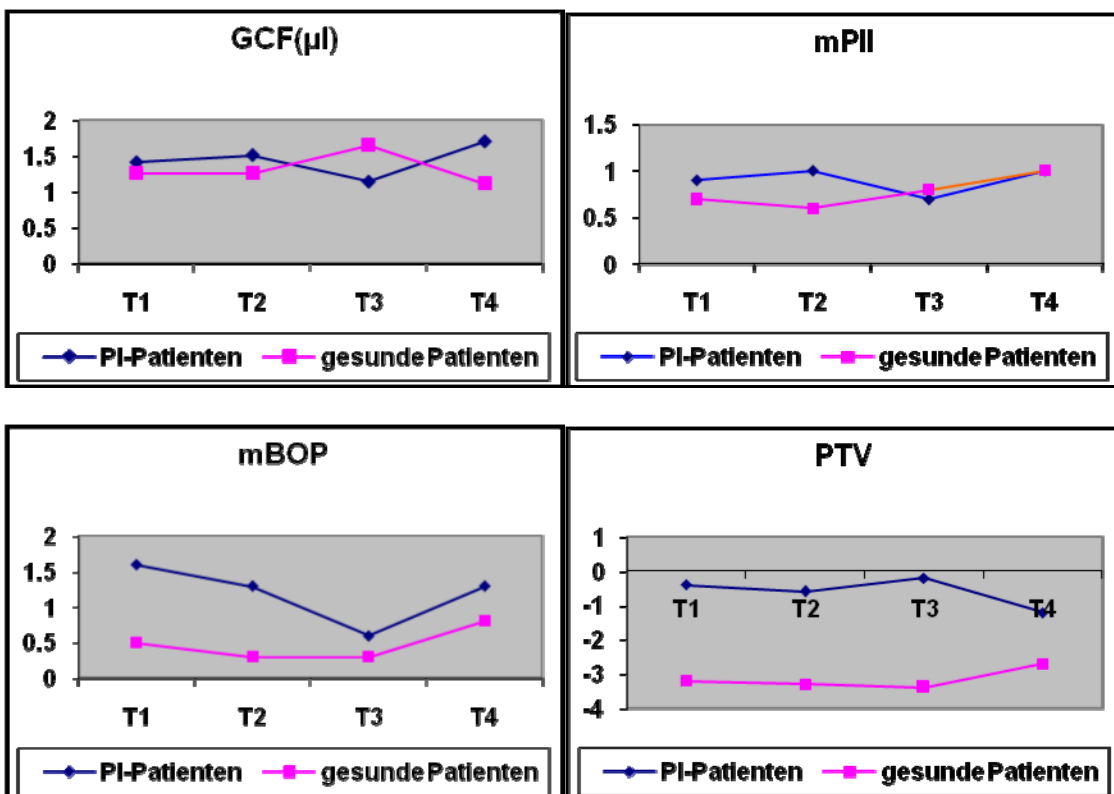
### 4.1. Veränderung der Befunde über die Zeit

Alle Befunde der gesunden und Periimplantitis Patienten wurden getrennt an allen vier Untersuchungsterminen in der unter Abbildung 7 graphisch dargestellt. Die sichtbare Veränderung der Befunde bei der gesunden Kontrollgruppe ist in erster Linie an der mBOP-, mPII-, PAI-2-Werte und Keimkonzentrationen zu sehen.

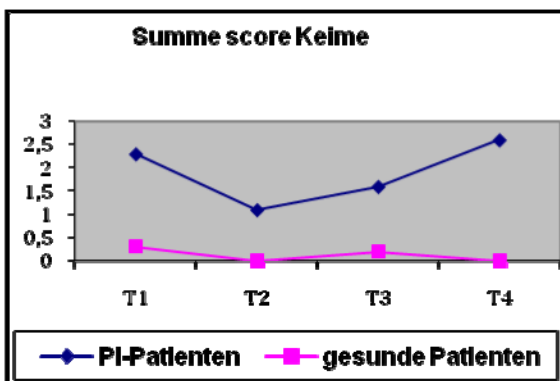
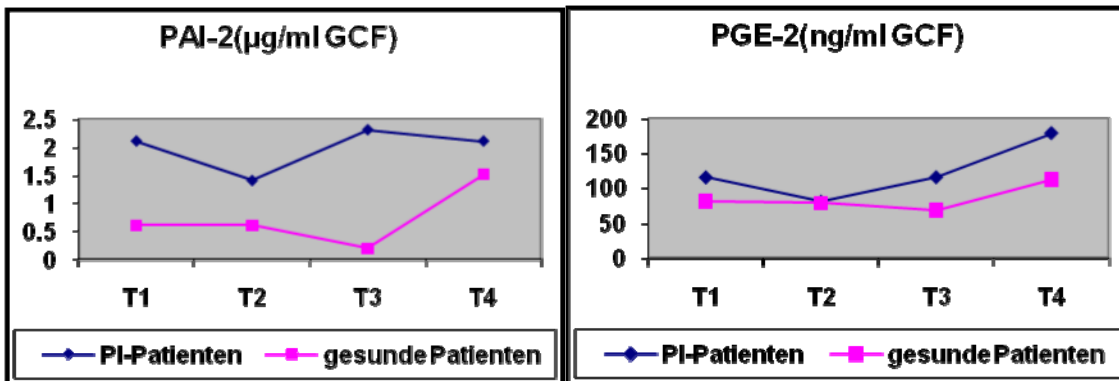
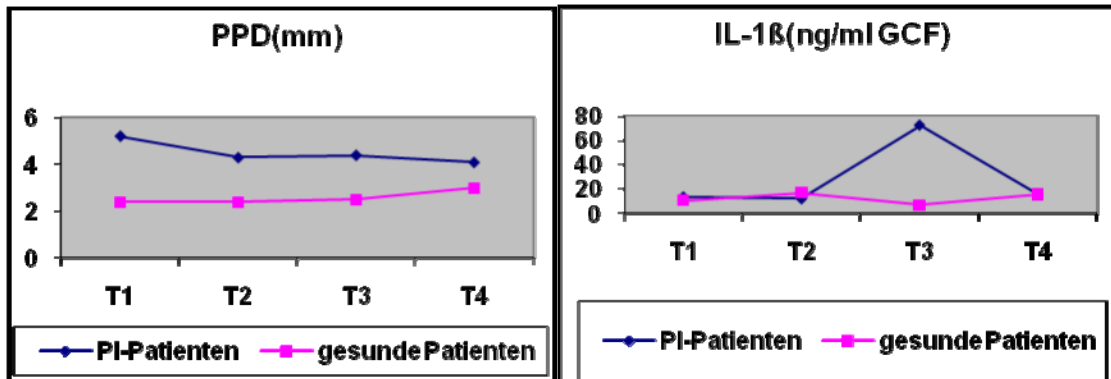
In Gegenüberstellung sind bei den Befunden der Periimplantitisgruppe der PTV-, PPD-, PGE-2-, PAI-2, mBOP–Werte und Keimkonzentration an T2 (30 Tagen), post therapeutisch signifikant reduziert (gepaarte t-Test), Veränderungen festzustellen.

Alle Statistisch signifikante Werte werden weiter unten (4.1.1 und 4.1.2) getrennt erläutert.

**Abbildung 7:** Graphische Darstellung der Befundverläufe über die gesamte Beobachtungsdauer der Studie, ausgehend von den ANOVA-Mittelwerten. Y-Achse stellt die jeweiligen Befunde (Maßeinheit) sowie die x-Achse die Zeit dar.



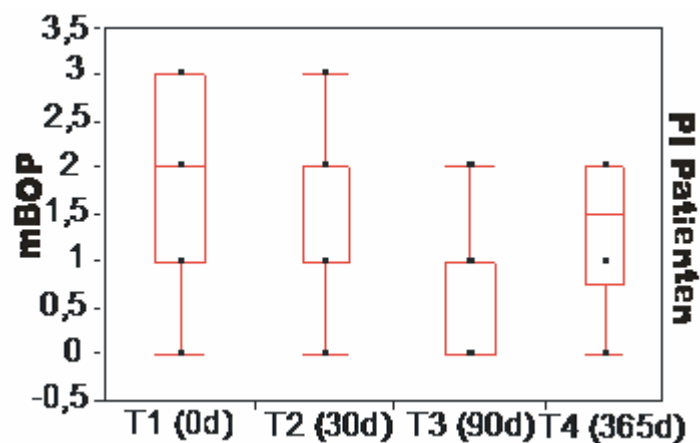




#### 4.1.1. Periimplantitis-Patientengruppe

Die Tabelle 12 in Anhang (siehe S.68) zeigt ausführlich den Verlauf der Befunde anhand der statistischen Parameter Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, oberes- / unteres Konfidenzintervall an allen vier Untersuchungszeitpunkten (T1 bis T4). Sie sind als repräsentative Eckdaten die Anfangs- und Endbefunde einander gegenübergestellt.

Bei den Befunden GCF, mPII, Sondierungstiefen, PTV, IL-1 $\beta$ , PAI2, PGE2 und Keime konnte im gepaarten t-Test für abhängige Stichproben zu keinem Follow-up-Termin (T2-T4) eine statistisch signifikante Änderung bezogen auf den Eingangstermin (T1) festgestellt werden. Die einzige statistische Signifikanz konnte bei den mBOP-Werten festgestellt werden. Abbildung 8 zeigt exemplarisch den Verlauf des Befundes mBOP anhand einer ANOVA (Vergleich der Gruppenmittelwerte an den verschiedenen Zeitpunkten).



**Abbildung 8:** Boxplots mit Blutungsindex (mBOP) der Periimplantitis-Gruppe (T1 bis T4; ANOVA) Das Boxplot umschließt die 25%-75% Quartile, wobei die Wiskers die Grenzwerte angeben.

Zu Darstellung der Veränderungen mittels t-Test wurden die Mittelwerte der T1 und T4 miteinander verglichen. Die helleren Felder in der Tabelle 8 (siehe S.40) kennzeichnen die Verbesserung der jeweiligen Befunde. Die dunklen Felder

repräsentieren eine Verschlechterung der jeweiligen Befunde ohne eindeutige Signifikanz.

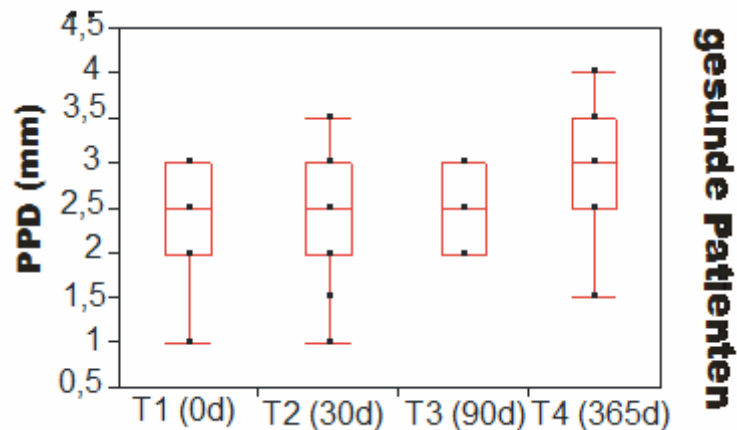
**Tabelle 8:** Mittelwertvergleich aller Befunde der Periimplantitispatienten an T1 und T4. Die orange Unterlegten Felder zeigen eine Verschlechterung von T1 auf T4 an. Kursiv gedruckte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied bei  $p \leq 0.05$  an.

Mittelwerte	Beginn der Studie (T1)	Ende der Studie (T4)	p-Wert (ANOVA)
GCF( $\mu$ l)	1,1	1,7	0,39
mPII	0,9	0,7	0,81
mBOP	1,7	1,3	0,02*
Sondierungstiefe PPD(mm)	5,2	4,1	0,70
PTV	-0,4	-1,2	0,90
IL-1 $\beta$ (ng/ml GCF)	13,4	15,4	0,15
PAI2 (pg/ml)	2,14	2,12	0,87
PGE2 (pg/ml)	115,7	178,9	0,74
Sum scoreKeime	2,3	2,6	0,43

#### 4.1.2. Gesunde Patienten der Kontrollgruppe

Die Tabelle 13 in Anhang (siehe S.69) zeigt die statistischen Parameter der untersuchten Befunde zu Studienbeginn (T1) bis zur Studienende (T4) bei der Gruppe gesunder Probanden. Sie sind als repräsentative Eckdaten die Anfangs- und Endbefunde der einander gegenübergestellt.

Alle Befunde weisen keine statistische Signifikanz über dem gesamten Zeitintervall auf. Die untere Abbildung 9 zeigt den Boxplot der ANOVA (Vergleich der Gruppen-Mittelwerte) exemplarisch für den Befund Sondierungstiefe, der sich über den beobachteten Zeitraum geringfügig verändern.



**Abbildung 9:** Boxplot mit Taschentiefen(PPD) in Millimeter der gesunden Kontrollgruppe über das Zeitintervall (T1 bis T4; ANOVA) Das Boxplot umschließt die 25%-75% Quartile, wobei die Wiskers die Grenzwerte angeben.

Zu Darstellung der Veränderungen mittels t-Test wurden die Mittelwerte aller Befunde am T1 im Vergleich zu T4 gegenübergestellt. Die helleren Felder in der Tabelle 9 kennzeichnen die Verbesserung der jeweiligen Befunde. Die dunklen Felder repräsentieren eine Verschlechterung der jeweiligen Befunde ohne eindeutige Signifikanz bis auf den PPD-Werten ( $p=0,01^*$ ) die hier eine statistische Signifikanz an T1-T4 aufweisen.

**Tabelle 9:** Mittelwertvergleich aller Befunde der gesunden Patienten an T1 und T4. Die orange Unterlegten Felder zeigen eine Verschlechterung von T1 auf T4 an. Kursiv gedruckte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied bei  $p \leq 0.05$  an.

Mittelwerte	Beginn der Studie (T1)	Ende der Studie (T4)	p-Wert (ANOVA)
GCF( $\mu$ l)	1,3	1,1	0,52
mPII	0,8	1,1	0,48
mBOP	0,5	0,8	0,12
Sondierungstiefe PPD(mm)	2,4	3,0	<i>0,01*</i>
PTV	-3,2	-2,7	0,94
IL-1 $\beta$ (ng/ml GCF)	10,9	15,4	0,67
PAI2 (pg/ml)	0,6	1,5	0,09
PGE2 (pg/ml)	81,9	112,7	0,73
Sum score Keime	0,3	0,1	0,44

## 4.2. Gesunde und Periimplantitis-Gruppe im Vergleich

Die Tabelle 10 zeigt im Vergleich die Mittelwerte der gesunden Kontroll- und der Periimplantitis-Gruppe an T1 und den jeweiligen weiteren Zeitpunkten, an denen ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde.

Diejenigen Befunde, die eine Signifikanz mehr als an zwei Zeitpunkten (T1, T2, T3, T4) zeigten, wurden in der unteren Tabelle 10 aufgeführt( siehe p-Wert). Die Sondierungstiefen und die Keimkonzentration zeigten an allen vier Terminen eine deutliche ( $p=0,001$ ) statistische Signifikanz auf.

**Tabelle 10:** Gesunde Kontrollgruppe im Vergleich mit Periimplantitispatienten an unterschiedlichen Terminen mittels t-Test

Befund	Zeitpunkt	Mittelwert Gesund	Mittelwert Periimplantitis	p- Wert
mBOP	T1	0,5	1,6	0,001
	T2	0,3	1,3	0,001
PTV	T1	-3,2	-0,4	0,01
	T2	-3,3	-0,6	0,02
	T3	-3,4	-0,2	0,01
Sondierungs- tiefe PPD (mm)	T1	2,4	5,2	0,001
	T2	2,4	4,3	0,001
	T3	2,5	4,4	0,01
	T4	3,0	4,1	0,03
Summen- score der Keime	T1	0,3	2,3	0,01
	T2	0,0	1,1	0,05
	T3	0,2	1,6	0,04
	T4	0,0	2,6	0,001

### **4.3. Ergebnisse der therapeutischen Intervention**

In der Gruppe der Periimplantitispatienten bleibt nach der therapeutischen Intervention am längsten die Reduktion der Blutungsneigung auf Sondierung (mBOP) bestehen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 11, S.44, hervorgehobene P-Werte). Alle übrigen 8 erhobenen Messwerte verändern sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht. Zwar nimmt die Konzentration der parodontopathogenen Keime von T1 zu T2 und T3 ab, erreicht jedoch an T4 wieder den Ausgangswert. Auch die PGE2- und die PAI2-Werte fallen vorübergehend, ohne eine statistische Signifikanz, von T1 auf T2 und von T1 auf T3 ab. Tendenziell ist auch eine Verbesserung der PTV Befunde zu niedrigeren Werten hin zu beobachten. Dieser Effekt ist jedoch ebenso statistisch nicht signifikant.

Mit Ausnahme der mittleren Sondierungstiefe, die sich auf einem schwachen statistischen Signifikanzniveau von T1 zu T4 erhöht hatte, hat sich bei den Kontrollpatienten keiner der Messwerte über den Beobachtungszeitraum verändert.

Scheinbar kommt es bei den gesunden Patienten zu einer Verschlechterung der PTV Werte. Dies kann jedoch auch darauf beruhen, dass die Zahl der Messwerte von 15 bei T1 auf 9 bei T4 sinkt, da nicht bei jedem Untersuchungszeitpunkt dieser Wert bestimmt worden ist.

**Tabelle 11** : *Therapeutischer Effekt nach Intervention aller untersuchten Befunde über den gesamten Beobachtungszeitraum bei beiden Patientengruppen in Vergleich zueinander bei T1-T2, T1-T3 und T1-T4 ausgehend von ANOVA-Mittelwerten und p-wert. <sup>1</sup>(p ≤ 0,05 siehe 2.5)*

Befunde	T1				T2				T3				T4			
	gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert
<b>GCF (µl)</b>	16	1,2	15	1,1	16	1,2	13	1,5	15	1,1	13	1,1	15	1,1	10	1,7
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	1,0	T1-T2	0,31	T1-T3	0,28	T1-T3	0,93	T1-T4	0,65	T1-T4	0,14
<b>mPII</b>	16	0,7	13	0,9	16	0,7	12	1,1	15	0,8	13	0,8	15	1,1	10	1,0
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,81	T1-T2	0,67	T1-T3	0,85	T1-T3	0,60	T1-T4	0,21	T1-T4	0,83
<b>mBOP</b>	16	0,5	13	1,7	16	0,4	12	1,3	15	0,3	13	0,6	15	0,8	10	1,3
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,53	T1-T2	0,38	T1-T3	0,36	T1-T3	0,005	T1-T4	0,17	T1-T4	0,36
<b>PTV</b>	15	-3,3	12	-0,5	15	-3,4	11	-0,7	12	-3,4	11	-0,2	9	-2,7	7	-1,2
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,90	T1-T2	0,86	T1-T3	0,88	T1-T3	0,84	T1-T4	0,69	T1-T4	0,53
<b>PPD (mm)</b>	16	2,4	14	5,3	16	2,4	13	4,3	15	2,5	13	4,4	15	3,0	10	4,1
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	1,00	T1-T2	0,38	T1-T3	0,65	T1-T3	0,44	T1-T4	0,010	T1-T4	0,27
<b>IL-1β pg/ml</b>	16	11,0	14	13,5	16	17	12	12,0	15	7,3	10	7,2	15	15,5	9	15,4
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,55	T1-T2	0,79	T1-T3	0,46	T1-T3	0,14	T1-T4	0,54	T1-T4	0,77
<b>PAI2 (ng/ml)</b>	16	0,6	14	2,1	15	0,7	12	1,5	14	0,3	11	2,3	10	1,5	10	2,1
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,94	T1-T2	0,39	T1-T3	0,29	T1-T3	0,84	T1-T4	0,14	T1-T4	0,98

	T1				T2				T3				T4			
	gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis		gesund		Periimplantitis	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert
<b>PGE2(pg/ml)</b>	16	81,9	14	116	16	79,2	12	81	15	68,7	11	116	15	113	10	179
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,95	T1-T2	0,29	T1-T3	0,76	T1-T3	0,99	T1-T4	0,54	T1-T4	0,58
<b>Sum score Keime</b>	16	0,4	15	2,3	16	0,0	13	1,1	15	0,3	13	1,6	15	0,1	10	2,6
<i>p-Wert<sup>1</sup></i>					T1-T2	0,21	T1-T2	0,23	T1-T3	0,75	T1-T3	0,46	T1-T4	0,28	T1-T4	0,79



## 5 DISKUSSION

Die Ergebnisse der Studie zeigen klare Unterschiede in der Ausprägung der Befunde zwischen Periimplantitis-Patienten und den gesunden Probanden der Kontrollgruppe vor Beginn der Therapie. Dies betrifft nicht nur die zur Gruppeneinteilung herangezogenen Schlüsselbefunde Sondierungstiefe und Blutungsneigung auf Sondieren, sondern auch die Implantatstabilität mittels Periotest und die mittlere Keimkonzentration. Solche Befunde waren zu erwarten, bestätigen aber die Relevanz der beschriebenen Befunde für die Diagnostik der Periimplantitis und möglicherweise auch in einer Verlaufskontrolle ihrer Therapie. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen in vielen Fällen auch nach Abschluss der Therapie im Follow-up, was darauf schließen lässt, dass keine Restitutio ad integrum stattgefunden haben kann.

Da der Körper auf die periimplantären Noxen mit der Ausbildung einer Periimplantitis reagiert, spiegelt sich dies auch in den entsprechenden Befunden wieder. Sie weisen – unbehandelt -- eine kontinuierliche Entwicklung auf; die Wirkung einer Therapie sollte umgekehrt auch messbar sein, sofern diese eine erfolgreiche Reduktion der die Periimplantitis auslösenden Noxen bewirkt. Dieses ist auch bei einigen der untersuchten Befunde zu beobachten. Von der Vielzahl derjenigen Befunde, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, zeigen nur einige wenige in der hier beschriebenen Patientenklientel eine unter klinischen Gesichtspunkten nachvollziehbare Veränderung unter Therapie. Diese Veränderungen sind statistisch ausgeprägt, wenn das Verfahren des paarweisen Vergleichs der Differenzen zwischen Eingangs- und Nachuntersuchungstermin herangezogen wird. Die eher grob orientierende Varianzanalyse (ANOVA) als Vergleich der Gruppen-Mittelwerte der untersuchten Vergleichstermine mittelt hingegen in vielen Fällen die Unterschiede weg. Sie ist formal-statistisch ohnehin nicht geeignet, individuelle Veränderungen in einer Gesamtpopulation – mit wechselnden Gruppengrößen an den unterschiedlichen Terminen - zu beschreiben. Die deutlichste Veränderung zeigen hier wieder die Reduktion der Sondierungstiefe und der

Blutung auf Sondieren, auch PAI2 und der Summenscore der Keime sind zu mindest vorübergehend auf statistisch signifikantem Niveau erniedrigt.

Maximo (87) und Mombelli (94) zeigten bei ihren an Periimplantitis erkrankten Patienten, dass es mit den in diesen Studien verwendeten Therapieansätzen zu einer Verringerung der Blutung auf Sondieren kommt. Alle weiter oben beschriebenen Therapieansätze (vgl. Abschnitt 3.5, S.33) haben sich nach den dort zitierten Studien bewährt. Gerade bei der Reduktion der periimplantären Taschen ist nicht verwunderlich, dass sie sich deutlich verringert, wenn man davon ausgeht, dass die periimplantäre Mukosa bei chirurgischem Vorgehen mit Paramarginalschnitt abgetragen wird und selbst bei rein geschlossenem Vorgehen eine Abnahme der Gewebsschwellung im Zuge der Wundheilung erwartet werden kann.

Sporadische, vorübergehende ähnliche Veränderungen bei der gesunden Kontrollgruppe lassen sich unter klinischen Gesichtspunkten nicht plausibel erklären, so der Unterschied in der Sondierungstiefe zwischen T1 und T4 oder der PGE2-Konzentration. Schließlich kann man nicht erwarten, dass die parodontal-prophylaktischen Maßnahmen der jährlichen Kontrollsitzen einen über Monate hinweg dauernden oder gar erst so spät auftretenden Effekt aufweisen. Solches, nämlich durchweg statistisch nicht signifikante Effekte der Implantat-Reinigungsmaßnahmen auf die Ausprägung der periimplantären Befunde im Dreimonats-Follow-up konnte in einer vorausgegangenen Studie an gesunden Individuen gezeigt werden (72).

Hultin et al. (52) beobachteten IL-1 $\beta$ -Konzentrationsunterschiede zwischen Periimplantitis-Patienten und einer Kontrollgruppe und stellten fest, dass keine Veränderung von IL-1 $\beta$  über eine bestimmte Beobachtungszeit festzustellen war. In Gegensatz dazu fanden Ataoglu et al. (5) in ihrer Untersuchung Unterschiede der IL-1 $\beta$ -Werte zwischen leicht und deutlich entzündeter Gingiva am periimplantären Gewebe ( $p < 0,05$ ). Murata et al. (100) fanden ebenfalls eine deutlich höhere IL-1 $\beta$ -Konzentration bei Periimplantitispatienten im Vergleich zu gesunden Patienten mit Implantaten.

Die sonst eher großen Schwankungen im Messbereich, ersichtlich anhand der statistischen Parameter Konfidenzintervall und Standardabweichung, deuten in

der vorliegenden Studie auf methodische Einflüsse auf die Ausprägung solcher Befunde. So wird die Bestimmung der Sulkusflüssigkeits-Fließrate an sich von einigen Autoren eher kritisch bewertet (16,18,28,30,31,43,105,120). Tageszeitliche, medikamentös oder anderweitig systemisch bedingte Schwankungen in der Fließrate beeinflussen die Menge der in den Proben enthaltenen Entzündungsfaktoren. Auch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern in den beiden Gruppen, die mit zunehmendem Recall-Intervall noch abnahm, könnte zu den beschriebenen statistischen Effekten geführt haben.

Als weiterer möglicher, die Messwerte beeinflussender Faktor wären Inter-examinier- Messwertdifferenzen zu nennen, die bei unterschiedlichen Untersuchern auftreten können. Die Reliabilitätsproblematik bei Parodontal- und Implantatbefunden ist von mehreren Autoren bereits beschrieben worden (26,34,58,68,70,71,96,112). Eickholz et al. (33) untersuchten beispielsweise die Reproduzierbarkeit der Messungen von Sondierungstiefe und vertikalem Attachmentniveau bei Patienten mit endossalen Implantaten. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass erst der Unterschied des vertikalen Attachmentniveaus von 1,5 mm und höher bei forcierter Sondierungsmessung mit einer 95 % Sicherheit festzustellen sei.

Dreißig Tage nach der Therapie scheinen die Konzentrationen der Keime im Sulkus deutlich geringer zu sein, verschlechtern sich aber zu T3 (90 Tage) in diese Untersuchung. Man könnte dieses dahin gehend interpretieren, dass die therapeutische Intervention am T1 auf jeden Fall eine Keimreduktion hervorgerufen hat. Was hier deutlich zu beobachten ist, haben schon Mombelli und seine Mitarbeiter in Studien zur Parodontitis- und Periimplantitistherapie mittels lokaler und systemischer Antibiotika festgestellt: Die anfängliche therapiebedingte Keimreduktion verschlechtert sich im Laufe der Zeit wieder in Richtung der Werte vor Behandlungsbeginn (89,91,94). Warum das so zu sein scheint, konnte bislang noch nicht geklärt werden.

Bei allen drei immunologischen Faktoren der Sulkusflüssigkeit der Periimplantitis-Gruppe, IL-1 $\beta$ , PAI2 und PGE2 finden sich in der vorliegenden Studie vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen T1 und den

Folgeterminen, ohne jedoch insgesamt einen klinisch plausiblen Trend aufzuzeigen, dass beispielsweise eine nachhaltige Verbesserung der Befunde im Bereich der lokalen Immunsituation eingetreten sei.

Auch die gesunde Kontrollgruppe reagiert nach der schein-therapeutischen Intervention durch die Prophylaxe-Sitzung mit einer leichten Verbesserung einiger Befunde. Andere Befunde bleiben unverändert, zum Beispiel verändern sich die Menge an Sulkusflüssigkeit (GCF) und die Konzentrationen der immunologischen Faktoren (IL-1 $\beta$ , PAI2 und PGE2) von T1 zu T2 nicht. Im Gegensatz dazu bemerkt man bei den Plaque-, Blutungs- und Keim-Werten eine geringfügige Verbesserung der Befunde. Das ließe sich eventuell dahingehend interpretieren, dass es hier zu einem Placeboeffekt gekommen sein könnte oder die Motivation des Patienten, zum nächsten Termin eine verbesserte Mundhygiene zu betreiben, vorübergehend angeregt wurde. Nach einer gewissen Zeit (ab sechs Monaten) lassen möglicherweise Motivation sowie Enthusiasmus der Patienten nach. Jedenfalls verschlechtern sich die Werte und erreichen die gleichen oder sogar schlechteren Werte als am Anfang der Studie. Hier decken sich die Erkenntnisse der vorliegenden Studie, die keine Stabilitätsveränderungen oder Reduktion der Taschentiefen über die Zeit verzeichnen, mit den Angaben aus der Literatur zum Thema Prophylaxe (92,102,116,123). Als einen weiteren Grund könnte man die eher kurzfristige Wirkung einer Implantatreinigung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 3.5.1, S.33).

Ein Monat nach Therapie haben sich in dieser Untersuchung bei den Periimplantitispatienten die Befunde Sondierungstiefe, Blutung auf Sondieren, PAI2, PGE2 und Keimkonzentration statistisch signifikant verbessert, was als kurzfristiger therapeutischer Erfolg gedeutet werden darf. Alle anderen Befunde bleiben über die Zeit T1 und T2 ohne deutliche Veränderung. Im Gegensatz zu der Periimplantitis-Gruppe beobachtet man bei der Kontrollgruppe gesunder Probanden keine Verbesserung der Befunde unmittelbar nach der scheintherapeutischen Intervention.

Der mBOP-Wert hat in der Implantologie ein hohes Maß über seine Aussagekraft. Wenn es blutet bedeutet es, dass eine Entzündung verbunden

mit einem Gewebsdestruktion vorhanden ist. Lekholm et al.(77) behaupten, dass keine Korrelation zwischen positivem Blutungsindex und histologischen, mikrobiologischen oder radiologischen Veränderungen bestehen würde. Lang (76) und Jepsen et al. (57) meinen im Gegensatz dazu, dass die gesunden periimplantären Verhältnisse auf jeden Fall mit unauffälligen Blutungswerten korrelieren. Diese Meinung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie gestützt.

Die Tatsache, dass all diejenigen Befunde, die auf die Periimplantitistherapie mit einer Verbesserung reagiert hatten, sich gegen Ende des Untersuchungszeitraums wieder in Richtung Ausgangswert verschlechterten, deutet auf einen unzureichenden therapeutischen Effekt oder eine Reinfektion der periimplantären Taschen hin (40,66,107,108).

Renvert et al. fanden in ihren Patienten überhaupt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und denen der Nachuntersuchungstermine (116,117).

Die in der Einleitung aufgestellten Fragen lassen sich anhand der Daten der vorliegenden Untersuchung nur bedingt zufriedenstellend beantworten. Es besteht in der Tat ein deutlicher Unterschied in der Ausprägung der Befunde zwischen Periimplantitis-Patienten und den gesunden Kontrollen, und zwar vor allem und auf statistisch signifikantem Niveau (mit durchwegs schlechteren Werten für die Individuen mit Periimplantitis) bei der Blutungsneigung auf Sondierung, bei der Sondierungstiefe selber, bei der Implantatstabilität mittels Periotest-Verfahren und in der Konzentration der parodontopathogenen Keime. Diese Unterschiede zu Beginn des Beobachtungszeitraums sind größtenteils auch nach Therapie vorhanden, sodass gefolgert werden muss, dass die Therapie nicht in der Lage ist, eine vollständige Ausheilung der Läsion zu ermöglichen. Die Befunde der Periimplantitis-Patienten zeigen nur in Ausnahmefällen eine nachhaltig positive Änderung nach Therapie auf statistisch signifikantem Niveau über die beobachtete Zeit (12 Monate). Einzelne statistisch signifikante Änderungen auch bei denjenigen Patienten, die sich wegen gesunder Verhältnisse keiner invasiven Periimplantitistherapie unterziehen mussten, deuten auf zufällige statistische Effekte, von denen man

ausgehen muss, dass sie auch bei der Periimplantitisgruppe auftreten. Sie lassen sich möglicherweise auf die geringe Fallzahl oder weitere, bislang nicht offensichtliche methodische Fehler zurückführen und relativieren dem entsprechend auch die klinisch plausibleren Beobachtungen nach Therapie bei den Periimplantitispatienten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe nehmen in diese Studie die Fallzahlen zum Ende des Beobachtungszeitraums hin ab. Die Zahlen sind auf mögliche Fehlmeßmethoden( nicht abschraubbare Abutments) zurückzuführen die während der Untersuchung aufgetreten sind. Insofern sind die Gruppen an den verschiedenen Untersuchungsterminen nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Einige dieser Effekte sind erst nach drei Monaten zu beobachten, obwohl bereits nach einem Monat die weichgewebige Wundheilung abgeschlossen sein sollte. Dies lässt darauf schließen, dass möglicherweise hier die gewählten Untersuchungsintervalle der physiologischen (gesunden Kontrollgruppe) und pathologischen (Periimplantitis-Patienten) Verhältnissen nicht gerecht werden.

Trotz dieser relativierenden Beobachtungen zu den vorliegenden Ergebnissen kann aus den Daten dieser Studie gefolgert werden, dass zu mindest für die hier beobachteten Patienten die Befunde Sondierungstiefe, Blutung auf Sondierung, Implantatstabilität und bakterielle Belastung einerseits eindeutig die Diskriminierung zwischen gesund und an Periimplantitis erkrankten Individuen erlauben und zum anderen ein schnelles und einfaches Monitoring auch der postoperativen Situation innerhalb des ersten Jahres denkbar scheinen lassen. Jedoch wäre für eine Präzisierung dieser grob orientierenden Einschätzung anhand von nur gut dreißig Individuen eine höhere Patientenzahl an möglicherweise anders gewählten Untersuchungszeiträumen sinnvoll. Eine Erhebung auch der immunologischen Befunde erscheint unter klinischen Gesichtspunkten hingegen nicht sinnvoll.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Periimplantitis, die entzündlich degenerative Erkrankung des Weich- und Stützgewebes dentaler Implantate, hat eine multifaktorielle Genese. Unstrittig ist der maßgebliche Einfluss der parodontopathogenen Flora auf die periimplantäre Gesundheit und den Langzeiterfolg einer Implantattherapie, wenngleich weitere biologische und mechanische Faktoren durchaus mit verantwortlich gemacht werden können. Die biologische Reaktion auf entsprechende Noxen wird durch die Konstitution des Patienten beeinflusst. Die aus der Parodontologie bekannten Symptome und die klinischen, mikrobiologischen und immunologischen Befunde treffen auf die Periimplantitis in ähnlicher Weise zu. Dabei bleibt ungeklärt, welche der möglichen invasiven und non-invasiven Therapien zielführend sind.

Ziel der vorliegenden Studie war es mittels klinischer Befunde und Laboruntersuchungen den Verlauf von Periimplantitisbehandlung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu ermitteln.

Inhalt der Untersuchung war die Beschreibung der klinischen, mikrobiologischen und immunologischen Verhältnisse am Implantat im Follow-up vor und nach Periimplantitistherapie über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Die Therapieansätze bestanden bei der Periimplantitisgruppe, je nach Ausprägung der Periimplantitis, in konservativen oder invasiven Therapiemaßnahmen. Als Vergleich wurde eine gesunde Kontrollgruppe ausgewählt und erhielt eine einmalige professionelle Zahnreinigung, Politur und Spülung der periimplantären Taschen mit Chlorhexamed® 0,1% Spüllösung. Ein homogenes Kollektiv von 16 gesunden (G) und 16 Periimplantitis-Patienten (PI) mit Steg-retinierten Implantatversorgungen wurde untersucht. Die Befunde mPIL, mBOP, PTV, PPD, GCF, PAI2, IL-1 $\beta$ , PGE2 (PerioPaper©) und Summenscore der Keime (PCR-Analyse) wurden an 4 unterschiedlichen Zeitpunkten (T1 bis T4), bei jeweils beiden Patientengruppen erhoben. Diese Befunde beider Gruppen sind innerhalb der jeweiligen Gruppe (G und PI) sowie zwischen den zwei Gruppen verglichen worden.

Zur Deskription der Daten dienten Mittelwerte mit deren Konfidenzintervallen. Die vergleichende Auswertung wurde mittels Tukey-Kramer- und t-Test durchgeführt.

In der Periimplantitisgruppe konnte von T1 zu T4 ein statistisch signifikanter Rückgang der Blutungsneigung (mBOP) festgestellt werden. Die übrigen untersuchten Parameter veränderten sich nicht.

Bei der gesunden Kontrollgruppe konnte von T1 zu T4 nur eine statistisch signifikante Verschlechterung der Sondierungstiefen (PPD) festgestellt werden. Alle anderen untersuchten Befunde wiesen keine Veränderungen auf.

Im Vergleich der Gruppen (G/PI) zueinander unterschieden sich alle Befunde statistisch signifikant zu Beginn wie auch im weiteren Verlauf. Die Periimplantitisgruppe hatte bei höheren Ausgangswerten im Verlauf jedoch stärkere Verbesserungen als die Kontrollgruppe. Jedoch näherten sich diese nicht an die der gesunden Gruppe an.

Daraus ließ sich ableiten, dass die mBOP- und PPD-Werte die sichersten Befunde zum Hinweis auf eine Periimplantitiserkrankung sind.

Unter Berücksichtigung der Praktikabilität in der klinischen Routinebehandlung ist es ausreichend, die Sondierung der periimplantären Zahnfleischtasche (PPD) und das Blutungsverhalten (mBOP) in der Schnelldiagnostik der Periimplantitis einzusetzen und sie sind somit analog zur Parodontitisdiagnostik bis jetzt immer noch als Standard anzusehen.



## 7 Literatur

1. Aboyousssef H., Carter C., Jandinski JJ., Panagakos FS. 1998. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant cervicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13: 689-96.
2. Abrahamsson I., Soldini C. 2006. Probe penetration in periodontal and peri-implants tissues; An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* 17: 601-5.
3. Albandar J.M. KA., Lamster I.B. 1998. Cervicular fluid level of  $\beta$ -glucuronidase in relation to clinical periodontal pathogens in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 25: 630-9.
4. Arikan F., Buduneli N., Kütükçüler N. 2008. Osteoprotegerin levels in peri-implant cervicular fluid. *Clin Oral Implants Res* 19: 283-8.
5. Ataoglu H., Alptekin NO, Haliloglu S., Gursel M., Ataoglu T., Serpek B., Durmus E. 2002. Interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. Correlation with clinical parameters and effect of smoking. *Clin Oral Implants Res* 13: 470-6.
6. Atassi F. 2002. Periimplant Probing: Positives and Negatives. *Implant Dent* 11: 356-62.
7. Axmann D., Groten M., Rupp F., Scheideler L. 2006. Wozu "Mittelwert +/- Standardabweichung" und Verwandtes. *Dtsch Zahnärztl Z* 61: 214-9.
8. Axmann D., Gomez RG., Groten M. 2002. Der Bland und Altman Plot- eine einfache graphische Methode zur Einschätzung der Verlässlichkeit von Messverfahren. *Dtsch Zahnärztl Z* 57: 613-6.
9. Barendregt DS, Timmerman MF., van der Velden U., van der Weijden GA. 2002. Comparison of the bleeding on marginal probing index and the Eastman interdental bleeding index as indicators of gingivitis. *J Clin Periodontol* 29: 195-200.
10. Baron M., Haas R., Tepper G., Watzek G. 2001. Die experimentell induzierte Periimplantitis. *Implantologie* 9: 281-96.
11. Baron M., Haas R., Tepper G., Watzek G. 2004. Unterschiedliche Behandlungsmethoden im Rahmen experimenteller und klinischer Periimplantitis-Studien. *Implantologie* 12: 69-82.

12. Bauman G, Rapley J, Hallmon WW, Mills M. 1993. The periimplant sulcus. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8: 273-80.
13. Becker W., Becker BE., Newman M, Nyman S. 1990. Clinical and microbiological findings that may contribute to dental implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5: 31-8.
14. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. 1997. Hard and soft tissue reaktion to ITI screw implants: 3-year longitudinal results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12: 749-57.
15. Benzing UR., Gall H., Weber H. 1995. Biomechanical aspects of two different implant-prosthetic concepts for edentulous maxillae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 10: 188-98.
16. Bergmann A., Deinzer R. 2008. Daytime variation of Interleukin-1beta in gingival crevicular fluid. *Eur J Oral Sci* 116: 18-22.
17. Biyikoglu B., Buduneli N., Kardesler L. 2006. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 $\beta$  and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 33: 605-11.
18. Borden S., Golub L., Kleinberg I. 1977. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res* 12: 160-5.
19. Brånemark PI., Adell R., Breine U., Hansson BO., Lindström J., Ohlsson A. 1969. Intra-Osseeus Anchorage of Dental Prostheses. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3: 81-100.
20. Brånemark PI. Einführung in die Osseointegration. 1985. *Quintessenz Berlin-Chicago*. Ref Type: Magazine Article: 11-76
21. Brånemark PI., Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallen O, Öhman A. 1977. Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw - Experience of a 10-year Period. *Scand J Dent Res* 16: 7-127.
22. Buchmann R., Khoury F., Pingel D., Lange DE. 2003. The microflora recovered from the outer-surfaces of the Frialit-2 implanto-prosthetic connector. *Clin Oral Implants Res* 14: 28-34.
23. Bulthuis HM., Barendregt DS., Timmerman MF. 1998. Probe penetration in relation to the connective tissue attachment level: influence of tine shape and probing force. *J Clin Periodontol* 25: 417-23.
24. Buser D., Mericske-Stern R., Bernard J-P, Behneke A., Behneke N., Hirt HP., Belser UC., Lang NP. 1997. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part I: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 8: 161-72.

25. Christensen MM, Joss A, Lang NP. 1997 a. Reproducibility of automated periodontal probing around teeth and osseointegrated oral implants. *Clin Oral Implants Res* 8: 455-64.
26. Christensen MM, Joss A, Lang NP. 1997 b. Reproducibility of automated periodontal probing around teeth and osseointegrated oral implants. *Clin Oral Implants Res* 8: 455-64.
27. Cranin AN, DeGrado J, Kaufman M, Baraoidan M, DiGregorio R, Batgitis G, Lee Z. 1998. Evaluation of the Periotest as a diagnostic tool for dental implants. *J Oral Implantol* 24: 139-46.
28. Curtis D, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. 1997. Crevicular fluid analysis around two failing implants: a clinical report. *J Prosthodont* 6: 210-4.
29. Davies G., Francis J., Martin A., Rose F., Swain G. 1954. Di-4'-chlorophenyldiguanidohexane ("Hibitane"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol* 9: 192.
30. Deinzer R, Kottmann W, Förster P, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. 2000. After-effects of stress on crevicular interleukin -1beta. *J Clin Periodontol* 27: 74-7.
31. Deinzer R, Mossanen B, Herforth A. 2000. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 27: 481-8.
32. Donath K. 1992. Pathogenesis of bony pocket formation around dental implants. *J Dent Assoc S Afr* 5: 204-8.
33. Eickholz P, Grotkamp F, Steveling H, Mühling J, Staehle J. 2001 a. Reproducibility of peri-implant probing using a force-controlled probe. *Clin Oral Implants Res* 12: 153-8.
34. Eickholz P, Grotkamp F, Steveling H, Mühling J, Staehle J. 2001 b. Reproducibility of peri-implant probing using a force-controlled probe. *Clin Oral Implants Res* 12: 153-8.
35. Eke PI., Braswell LD., Fritz ME. 1996. Microbiota associated with consecutively placed loaded root form and plate form implants in adult *Macaca mulatta* monkeys. *J Periodontol* 67: 1329-34.
36. Engel E. 2000. Pilotstudie zur Effektivität von Zahnersatz auf dentalen Implantaten. *Habilitatiooschrift*.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
37. Engel E., Gomez RG., Axmann D. 2001. Effect of Occlusal Wear on Bone Loss and Periotest Value of Dental Implants. *Int J Prosthodont* 14: 444-50.

38. Ericsson I, Lersson L, Berglundh T, Edlund T, Lindhe J. 1996. The effect of antimicrobial therapy on periimplantitis lesions. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 7: 320-228.
39. Esposito M., Hirsch JM., Lekholm U., Thomsen P. 1998. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants.(I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* Feb 1: 527-51.
40. Esposito M, Grusovin M, Coulthard P, Worthington H. 2008. The efficacy of interventions to treat peri-implantitis: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Oral Implantol* 1: 111-25.
41. Esposito M, Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P. 1999. Differential Diagnosis and Treatment Strategies for Biologic Complications and Failing Oral Implants: A Review of the Literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14: 473-90.
42. George K, Zafiroopoulos GG, Hubertus S, Nisengard RJ. 1994. Clinical and microbiological status of osseointegrated implants. *J Periodontol* 8: 766-70.
43. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. 2003. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 30: 996-1002.
44. Gissler Bush B. 2007. Die Problematik der Behandlung periimplantärer Mukositis und Periimplantitis. *Quintessenz Team-J* 37: 127-30.
45. Glauser R, Meredith N. 2001. Diagnostische Möglichkeiten zur Evaluation der Knochenqualität. *Implantologie* 9: 147-59.
46. Gokcen-Rohling B, Yaltirik M, Ozer S, Tuncer ED, Evlioglu G. 2009. Survival and Success of ITI Implants and Prostheses: Retrospektive Study of Cases with 5-Year Follow-Up. *Europ J Dent* 6: 42-9.
47. Gomez RG., Axmann D., d'Hoedt B., Schulte W. 1995. Eine Methode zur quantitativen Erfassung und statistischen Auswertung des periimplantären Knochenabbaues. *Z Stomatol* 92: 463-71.
48. Gomez RG., Lukas D., Beniashvili R., Schulte W. 1999. Area-dependent enlargement ratios of panoramic tomography on orthograde patient positioning and its significance for implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14: 248-57.
49. Gröndahl K., Sunden S., Gröndahl HG. 1998. Inter- and intraobserver ariability in radiographic bone level assessment at Branemark fixtures. *Clin Oral Implants Res* 9: 243-50.

50. Günay H., Skuballa C., Neukam F. 1991. Experimentelle Betrachtungen zur Behandlung von periimplantären Knochendefekten. *Implantologie* 7: 16.
51. Hellwig E., J.Klimek, Th.Attin. 2003. Epidemiologie entzündlicher Parodontopathien. In: *Einführung in die Zahnerhaltung. München-Jena: Urban Fischer*, p. 369-378.
52. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson L, Ekfeldt A, Klinge B. 2002. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 13: 349-58.
53. Hürzeler MB, Quinones CR, Kohal RJ. 1998. Changes in peri-implant tissues subjected to orthodontic forces and ligature breakdown in monkeys. *J Periodontol* 69: 396-404.
54. Isidor F. 1996. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. *Clin Oral Implants Res* 7: 143-52.
55. Isidor F. 1997. Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res* 8: 1-9.
56. Jablonski. 1982. *Illustrated Dictionary of Dentistry*. p. 320.
57. Jepsen S., Rühling A., Jepsen K., Ohlenbusch B., Albers H. 1996 a. Progressive peri-implantitis. Incidence and prediction of peri-implant attachment loss. *Clin Oral Implants Res* 7: 133-42.
58. Jepsen S, Rühling A, Jepsen K, Ohlenbusch B, Albers H. 1996 b. Progressive peri-implantitis. Incidence and prediction of peri-implant attachment loss. *Clin Oral Implants Res* 7: 133-42.
59. Jervoe-Storm P-M. 2000. Parodontitis Diagnostik und Therapie. *Spitta Verlag* : 8-9.
60. Kalykakis G.K., Zafiropoulos G., Spiekermann H., Romanos G.E. 1993. Strukturelle Merkmale der gesunden Gingiva und periimplantären Mukosa. Einen Übersicht. *Z Stomatol* 90: 367-401.
61. Karoussis IK, Müller S, Salvi GS, Heitz-Mayfield. 2004. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 15: 1-7.
62. Kayser F.H. L. 1998. Medizinische Mikrobiologie Taschenlehrbuch. Vol. *Thieme Verlag. 8 Auflage ed.* p. 243.
63. Keller W., Bragger U., Mombelli A. 1998. Periimplant microflora of implants with cemented and screw retained suprastructures. *Clin Oral Implants Res* 9: 209-17.

64. Klinge B., Gustafsson A., Berglundh T. 2002. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 29: 213-25.
65. Knöfler.W, Knöfler.A, Graf.H.-L. 2004. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Implantaten in einer zahnärztliche Praxis im Zeitraum von zehn Jahren. *Zahnärztl Implantol* 20: 230-46.
66. Kotsovilis S, Karoussis IK, Trianti M, Fourmouis I. 2008. Therapy of peri-implantitis: a systematic review. *J Clin Periodontol* 35: 621-9.
67. Kowollik J. 2008. Prophylaxe, Diagnostik und Therapiemodule periimplantärer Erkrankungen. *Zahnärztl Mitt* 98: 40-6.
68. Lachmann S, Jäger B, Gomez RG., Axmann D, Weber H. 2003. Method reliability for the in vitro assessment of dental implant stability. A comparison study of damping capacity measurement with the Periotest instrument and resonance frequency analysis with the Osstell instrument. *J Dent Res* 82: B-174 Abstract 1296.
69. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Gomez RG., Weber H, Haas R. 2007 a. Reliability of findings around healthy implants in association with oral hygiene measures: a clinical, microbiological and immunological follow-up in edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 6:686-98.
70. Lachmann S, Jager B, Axmann D, Gomez RG., Groten M, Weber H. 2006. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clin Oral Implants Res* 17: 75-9.
71. Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Gomez RG., Weber H, Haas R. 2007 b. Reliability of findings around healthy implants in association to oral hygiene measures. a clinical, microbiological, and immunological follow-up in edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 6:686-98.
72. Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Gomez RG., Weber H, Haas R. 2007 c. Reliability of findings around healthy implants in association to oral hygiene measures. a clinical, microbiological, and immunological follow-up in edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 6:686-98.
73. Lang NP., Wetzel AC., Stich H., Caffesse RG. 1994. Histologic probe penetration in healthy and inflamed periimplants tissues. *Clin Oral Implants Res* 5: 191-201.

74. Lang NP., Berglundh T, Heitz-Mayfield LG. 2004. Consensus Statements and Recommended clinical procedures regarding Implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 19: 150-4.
75. Lang NP., Mombelli A., Tonetti MS, Brägger U., Hämmerle CH. 1997. Clinical trials on therapie for peri-implant infections. *Ann Periodontol* 2: 343-56.
76. Lang NP., Wetzel AC., Stich H., Caffesse RG. 1994. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res* 5: 191-201.
77. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Branemark P-I, Ericsson B, Rockler B. 1986. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures.(II) A cross-sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15: 53-61.
78. Leonhardt A, Dahlen G, Renvert S. 2003. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol* 74: 1415-22.
79. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. 1999. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res* 10: 339-54.
80. Lisa JA, Heitz-Mayfield. 2008. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 35: 292-304.
81. Listgarten MA., Hellden L. 1978. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J Clin Periodontol* 5: 115-32.
82. Listgarten MA., Lai C.H. 1999. Comparative microbiological characteristics of failing implants and periodontally diseased teeth. *J Periodontol* 70-431.
83. Listgarten MA., Buser D., Steinemann SG., Donath K., Lang NP, Weber HP. 1992. Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. *J Dent Res* 71: 364-71.
84. Luterbacher S, Mayfield L, Brägger U, Lang NP. 2000. Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy(SPT). *Clin Oral Implants Res* 11: 529.
85. Malvin E., Ring DDS. 2006. *Geschichte der Zahnmedizin*. p. 16-18.

86. Maneerat J. 1994. Vergleichende mikrobiologische Untersuchungen der subgingivalen Plaque bei Periimplantitis und Parodontitis unter Verwendung von Immunfluoreszenz und In-Situ-Hybridisierung. 20-22. *Albert-Ludwigs-Uni Freiburg*. Ref Type: Thesis/Dissertation
87. Maximo M, de Mendonca A., Santos V., Figueredo C., Feres M., Duarte P. 2009. Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies. *Clin Oral Implants Res* 20: 99-108.
88. Miyata Y Kobayashi Y Hisao A Motomura Y Shin K. 1998. The influence of controlled occlusal overload on periimplant tissue: A histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13: 677-83.
89. Mombelli A. 2002. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *J Periodontol* 28: 177-89.
90. Mombelli A. 1997. Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol* 4: 127-36.
91. Mombelli A., Feloutzis A, Bragger U, Lang N.P. 2001. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res* 12: 287-94.
92. Mombelli A., Lang NP. 1998. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *J Periodontol* 17: 63-73.
93. Mombelli A., Mericske-Stern R. 1990. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res* 1: 1-7.
94. Mombelli A., Lang NP. 1992. Antimicrobial treatment of periimplant infections. *Clin Oral Implants Res* 3: 162-8.
95. Mombelli A., Lang NP. 1994. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *J Periodontol* 4: 81-6.
96. Mombelli A., Muhle T, Bragger U, Lang NP, Burgin WB. 1997. Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res* 8: 448-54.
97. Mombelli A., van Oosten M.A.C., Schürch E., Lang NP. 1987. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 2: 145-51.
98. Moncla B., Motley S., Braham P., Ewing L., Adams H. 1991. Use of synthetic oligonucleotide DNA probes for identification and detection of *Bacteroides forsythus* in plaque samples. *J Clin Microbiol* 29: 2158-62.



99. Müller H.P. Parodontologie. 2001. *Stuttgart: Thieme Verlag* 1 Auflage ed., p. 18.
100. Murata M., Tatsumi J., Kato Y., Suda S., Nunokawa Y., Kobayashi Y. 2002. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1 $\beta$  in peri-implant cervicular fluid of patients with peri-implants. *Clin Oral Implants Res* 13: 637-43.
101. Nishimura K., Itoh T., Takaki K., Hosokawa R., Naito T., Yokota M. 1997 a. Periodontal parameters of osseointegrated dental implants. A 4-year controlled follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 8: 272-8.
102. Nishimura K., Itoh T., Takai K., Hosokawa R., Naito T., Yokota M. 1997 b. Periodontal parameters of osseointegrated dental implants. A 4-year controlled follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 8: 272-8.
103. Olive J., Aparicio C. 1990. Periotest method as a measure of osseointegrated oral implant stability. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5: 390-400.
104. Olofsson A., Matsson L., Kinnby B. 2002. Plasminogen activating capacity in gingival fluid from deteriorating and stable periodontal pockets. *J Periodont Res* 37: 60-5.
105. Panagakos F., Aboyoussef H., Dondero R., Jandinski J. 1996. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Inter J Oral Maxillofac Implants* 11: 794-9.
106. Persson G., Ericsson I., Berglundh T., Lindhe J. 1996. Guided bone regeneration in the treatment of periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 7: 366-72.
107. Persson L., Araujo M., Berglundh T., Grondahl K., Lindhe J. 1999. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 10: 195-203.
108. Persson LG., Berglundh T., Lindhe J., Sennerby L. 2001. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 12: 595-603.
109. Plagnat D., Giannopoulou C., Carrel A., Bernard J-P, Mombelli A. 2002. Elastase, alpha 2- macroglobulin and alkaline phosphatase in cervicular fluid from implants with and without periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 13: 227-33.
110. Quirynen M., De Soete M., van Steenberghe D. 2002. Infectious risks for oral implants : a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 13: 1-19.

111. Quirynen M., Naert I., van Steenberghe D. 1992. Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Branemark system. *Clin Oral Implants Res* 3: 104-11.
112. Quirynen M., van Steenberghe D. 1991. The reliability of pocket probing around screw-type implants. *Clin Oral Implants Res* 2: 186-92.
113. Quirynen M., Listgarten MA. 1990. The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Branemark. *Clin Oral Implants Res* 1: 8-12.
114. Quirynen M., van der Mei HC., Bollen CML., Schotte A., Marechal M., Doornbusch GI., Naert I., Busscher HJ., van Steenberghe D. 1992. An in vivo Study of the Influence of the Surface Roughness of Implants on the Microbiology of Supra- and Subgingival Plaque. *J Dent Res* 72: 1304-9.
115. Rateitschak K.H. & E.M. Wolf H.F. 1989. Parodontologie. *Farbatlanten der Zahnmedizin Band 1. Thieme Stuttgart* p.15
116. Renvert S., Lessem J., Dahlen G., Lindahl C., Svensson M. 2006. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 33: 362-9.
117. Renvert S., Roos-Jansaker A., Lindahl C., Renvert H., Persson G. 2007. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res* 18: 509-16.
118. Richter E., Jansen V., Spiekermann H., Jovanovic S. 1992. Langzeitergebnisse von IMZ- und TPS-Implantaten im interforaminalen Bereich des zahnlosen Unterkiefers. *Dtsch Zahnärztl Z* 47: 449-54.
119. Romeo E., Ghisolfi M., Murgolo N., Chiapasco M., Lops D., Vogel G. 2005. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screwshaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res* 16: 9-18.
120. Roos-Jansåker A-M., Renvert S., Egelberg J. 2003. Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol* 30: 467-85.
121. Rosenquist B. 1997. A comparison of various methods of soft tissue management following the immediate placement of implants into extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12-43.
122. Rutar A., Lang NP., Buser D., Bürgin W., Mombelli A. 2001. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clin Oral Implants Res* 12: 189-95.

123. Salvi G., Persson G., Heitz-Mayfield, Frei M., Lang NP,. 2006. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res* 18: 281-5.
124. Schliephake H., Wichmann M., Donnerstag F., Vogt S. 2003. Imaging of periimplant bone levels of implants with buccal bone defekts.A radiographic and histometric accuracy study. *Clin Oral Implants Res* 14: 193-200.
125. Schmid B., Spicher I., Schmid J., Lang NP. 1992. Plasminogen activator in human gingival tissue adjacent to dental implants. *Clin Oral Implants Res* 3: 89.
126. Schou S., Holmstrup P., Stoltze K., Hjorting-Hansen E., Fiehn NE., Skovgaard LT. 2007. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gigiva. A histologie comparison in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 13: 113-26.
127. Schroeder A., Pohler O., Sutter F. 1976. Gewebereaktion auf eine Titan-Spritzschichtoberfläche. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 86: 713-27.
128. Schulte W., Heimke G. 1976. Das Tübinger Sofortimplantat. *Quintess Zahnärztl Lit* 27: 5456.
129. Schulte W., Kleineikenscheidt K., Lindner K., Schareyka R. 1978. Das Tübinger Sofortimplantat in der klinischen Prüfung. *Dtsch Zahnärztl Z* 33: 348-59.
130. Schulte W., Lukas D. 1993. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology. *J Oral Implantol* 19: 23-32.
131. Schwarz F., Becker J. 2008. Periimplantäre Entzündungen. *Zahnmed up2date* 1: 53-68.
132. Schwarz F., Sculean A., Bieling K., Ferrari D., Rothamel D., Becker J. 2008. Two-year clinical results following treatment od peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol* 35: 80-7.
133. Smedberg J., Lothigius E., Bodin I., Frykholm A., Nilner K. 1993.A clinical and radiological two-year follow-up study of maxillary overdentures on osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res* 4: 39-46.
134. Spiekermann H. 1994. Implantologie. Farbatlant der Zahnmedizin *Implantologie Band 10. Thieme Stuttgart- New York* : p. 59.
135. Spiekermann H. 1994. Implantologie. Farbatlant der Zahnmedizin *Implantologie Band 10. Thieme Stuttgart - New York*: p. 318-321.

136. Spiekermann H. 1994. Implantologie. Farbatlanten der Zahnmedizin *Implantologie Band 10. Thieme ed. Stuttgart - New-York: p. 349-352.*
137. Spiekermann H. 1994. Implantologie. Farbatlanten der Zahnmedizin *Implantologie Band 10. Thieme Stuttgart - New York: p. 60.*
138. Strub JR. 1986. Langzeitprognose von enossalen oralen Implantaten unter spezieller Berücksichtigung von periimplantären, materialkundlichen und okklusalen Gesichtspunkten. *Quintessenz-Verlag, Berlin: p. 5-128.*
139. Strub JR. 1986. Der Einfluß der bakteriellen Plaque und des okklusalen Traumas auf das periimplantäre Gewebe beim Hund. *Quintessenz,-Verlag Berlin:p. 65-90.*
140. Teerlinck J., Quirynen M., Darius P., van Steenberghe D. 1991. Periotest: an objective clinical diagnosis of bone apposition toward implants. *Int J Oral Maxillofac Implants 6: 55-61.*
141. Tolman D, Laney W. 1992. Tissue-integrated prosthesis complications. *Int J Oral Maxillofac Implants 7: 477-84.*
142. Tonetti MS. 1996. Peri-implantitis:Biological considerations. *J Parodontol 15: 269-84.*
143. Truhlar RS., Morris HF., Ochi S. 2000. Stability of the bone-implant complex. Results of longitudinal testing to 60 months with the Periotest device on endosseous dental implants. *Ann Periodontol 5: 42-55.*
144. Tukey J.W. 1977. Exploratory data analysis. In: *Addison Wesley Publishing Company.*, Reading, Mass.
145. Vidyasagar L., Apse P. 2003. Biological Response to Dental Implant Loading/Overloading. Implant Overloading: Empiricism or Science. *Stomatolog Baltic Dent Maxillofac J 5: 83-9.*
146. Weber H., Buser D., Fiorellini J., Williams R. 1992. Radiographic evaluation of crestal bone levels adjacent to nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res 3: 181-8.*
147. Yukna R. 1976. A clinical and histologic study of healing following the excisional new attachment procedure in rhesus monkeys. *J Periodontol 47: 701-9.*
148. Zitzmann N.U., Walter C., Berglundh T. 2006. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis- eine Übersicht. *Dtsch Zahnärztl Z 61: 642-9.*

## 8 Anhang

### 8.1. Verwendete Abkürzungen

<b>Aa</b>	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
<b>AKUT</b>	Auffangende Kumulative Unterstützende Therapie
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>BOP</b>	Bleeding on Probing
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CHX</b>	Chlorhexidindigluconat
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immuno sorbent assay
<b>FS</b>	Frialit- System
<b>G</b>	gesunde
<b>GCF</b>	Gingival crevicular fluid
<b>GBR</b>	Guide bone regeneration
<b>HIV</b>	Humane Immundefizienz Virus
<b>HSD</b>	Honestly significant difference
<b>IL-<math>\beta</math></b>	Interleukin IL- Typ 1 $\beta$
<b>IMZ</b>	Intramobilen-Zylinderimplantat
<b>mBOP</b>	modifizierten Papillenblutungs-Index
<b>mPII</b>	modifizierten Plaque-Index
<b>PAI2</b>	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 2
<b>PBI</b>	Papillenblutungindex
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>Pg</b>	Porphyromonas gingivalis
<b>Pi</b>	Prevotella intermedia
<b>PI</b>	Periimplantitis
<b>PII</b>	Plaque-Index
<b>PEG-2</b>	Prostaglandin-Typ E2
<b>PTV</b>	Periotest-Verfahren
<b>PPD</b>	klinische Taschentiefen(parodontal pocket depth)

<b>RFA</b>	Resonanzfrequenzanalyse
<b>SD</b>	Standart deviation
<b>Tf</b>	Tannerella forsythensis
<b>Td</b>	Treponema denticola
<b>XIVE</b>	XiVe- System

### **Einheiten**

mg	Milligramm
ml	Mililiter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ng	nanogramm

## 8.2. Tabellen und Diagramme

**Tabelle 12:** Mittelwert aller Untersuchungsparameter für T1, T2, T3 und T4 der Periimplantitispatienten.

Zeitpunkt der Probenentnahme		n	Mittelwert	Median	Min	Max	Std. Abw.	Unteres 95% Konf. Intervall	Oberes 95% Konf. Intervall
<b>GCF (µl)</b>	T1	15	1,1	0,9	0,2	3,0	0,9	0,6	1,6
	T2	13	1,5	1,4	0,4	3,0	1,0	0,9	2,1
	T3	13	1,1	0,6	0,2	3,0	1,0	0,5	1,7
	T4	10	1,7	1,6	0,5	3,0	0,9	1,0	2,3
<b>mPII</b>	T1	13	0,9	1,0	0,0	2,0	0,9	0,4	1,4
	T2	12	1,1	1,0	0,0	3,0	1,0	0,4	1,7
	T3	13	0,8	1,0	0,0	2,0	0,6	0,4	1,1
	T4	10	1,0	1,0	0,0	2,0	0,8	0,4	1,6
<b>mBOP</b>	T1	13	1,7	2,0	0,0	3,0	1,1	1,0	2,4
	T2	12	1,3	1,0	0,0	3,0	0,9	0,8	1,9
	T3	13	0,6	1,0	0,0	2,0	0,6	0,2	1,0
	T4	10	1,3	1,5	0,0	2,0	0,8	0,7	1,9
<b>PTV</b>	T1	12	-0,4	-0,5	-4,0	5,0	2,7	-2,2	1,2
	T2	11	-0,7	0,3	-5,0	5,0	3,4	-3,0	1,6
	T3	11	-0,2	-1,0	-4,0	5,0	2,8	-2,1	1,6
	T4	7	-1,2	-1,0	-4,0	2,0	2,2	-3,2	0,8
<b>PPD (mm)</b>	T1	14	5,2	5,7	1,0	9,5	2,7	3,7	6,8
	T2	13	4,3	3,5	0,5	8,0	2,6	2,8	5,9
	T3	13	4,4	4,0	1,0	10,5	2,8	2,7	6,1
	T4	10	4,1	4,0	2,0	6,5	1,7	2,9	5,3
<b>IL-1β (pg/ml GCF)</b>	T1	14	13,5	6,4	0,0	48,6	15,3	4,6	22,3
	T2	12	12,0	10,7	0,0	44,2	12,7	4,0	20,1
	T3	10	71,9	7,9	0,0	463,4	146,5	-32,8	176,8
	T4	9	15,4	13,8	0,0	44,9	15,0	3,9	27,0
<b>PAI2 (ng/ml)</b>	T1	14	2,1	1,8	0,0	6,3	2,0	1,0	3,3
	T2	12	1,4	1,0	0,0	6,1	1,8	0,3	2,6
	T3	11	2,3	1,6	0,0	9,4	2,7	0,5	4,1
	T4	10	2,1	0,7	0,0	12,8	3,8	-0,6	4,9

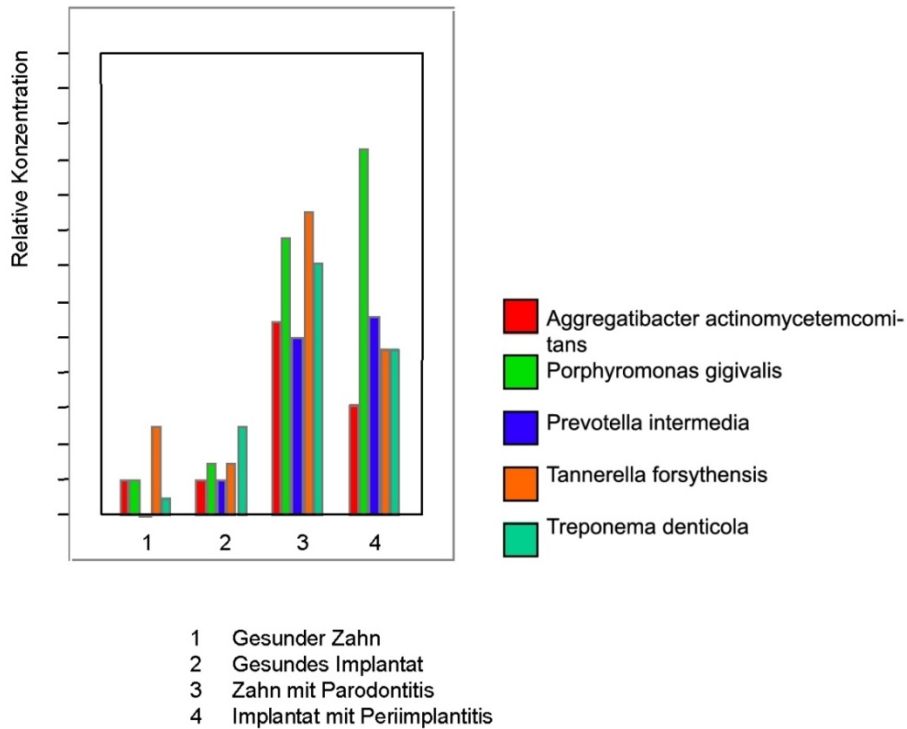
Zeitpunkt der Probenentnahme		n	Mittelwert	Median	Min	Max	Std. Abw.	Unteres 95% Konf. Intervall	Oberes 95% Konf. Intervall
<b>PGE2 (pg/ml)</b>	T1	14	115,7	108,2	16,7	398,1	100,4	57,7	173,7
	T2	12	81,1	65,9	13,0	174,7	55,3	46,0	116,2
	T3	11	115,9	79,2	0,0	366,3	121,4	35,0	197,4
	T4	10	178,9	39,5	16,7	1353	413,8	-117,0	475,0
<b>Sum score Keime</b>	T1	15	2,3	1,0	0,0	6,0	2,7	0,8	3,8
	T2	13	1,1	0,0	0,0	6,0	2,3	-0,2	1,1
	T3	13	1,6	0,0	0,0	6,0	2,4	0,2	3,0
	T4	10	2,6	2,5	0,0	5,0	1,9	1,2	4,0

**Tabelle 13:** Mittelwert aller Untersuchungsparameter für T1, T2, T3 und T4 der gesunden Patienten

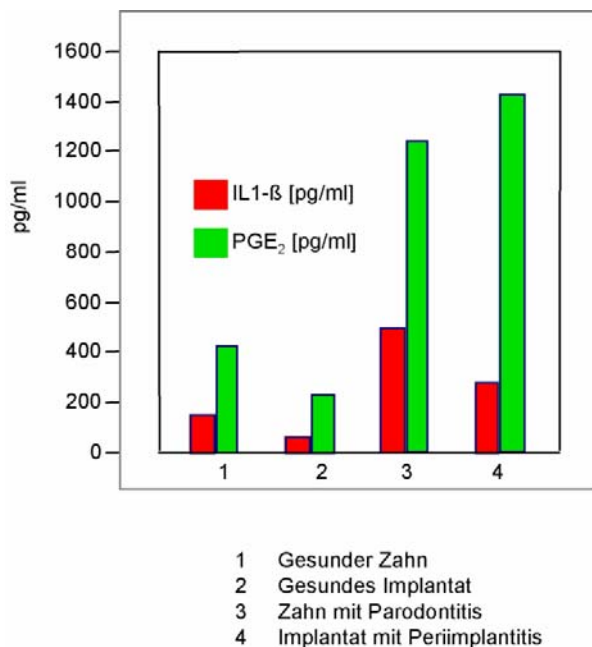
Zeitpunkt der Probenentnahme		n	Mittelwert	Median	Min	Max	Std. Abw.	Unteres 95% Konf. Intervall	Oberes 95% Konf. Intervall
<b>GCF (µl)</b>	T1	16	1,3	1,2	0,1	3,0	0,8	0,8	1,7
	T2	16	1,3	0,7	0,2	3,0	1,1	0,7	1,9
	T3	15	1,6	1,5	0,3	3,0	1,1	1,0	2,3
	T4	15	1,1	0,7	0,1	3,0	1,0	0,6	1,7
<b>mPII</b>	T1	16	0,7	1,0	0,0	2,0	0,7	0,3	1,1
	T2	16	0,7	1,0	0,0	2,0	0,7	0,3	1,1
	T3	15	0,8	1,0	0,0	2,0	0,8	0,4	1,2
	T4	15	1,1	1,0	0,0	2,0	0,6	0,7	1,4
<b>mBOP</b>	T1	16	0,5	0,5	0,0	1,0	0,5	0,2	0,7
	T2	16	0,4	0,0	0,0	2,0	0,6	0,0	0,7
	T3	15	0,3	0,0	0,0	1,0	0,5	0,1	0,6
	T4	15	0,8	1,0	0,0	2,0	0,7	0,4	1,2
<b>PTV</b>	T1	15	-3,3	-3,3	-8,0	1,6	2,8	-4,8	-1,6
	T2	15	-3,4	-3,6	-7,3	1,7	2,4	-4,7	-2,1
	T3	12	-3,4	-5,0	-8,0	3,0	3,2	-5,5	-1,4
	T4	9	-2,7	-4,7	-6,3	5,7	3,9	-5,7	0,3



Zeitpunkt der Probenentnahme		n	Mittelwert	Median	Min	Max	Std. Abw.	Unteres 95% Konf. Intervall	Oberes 95% Konf. Intervall	
<b>PPD (mm)</b>	T1	16	2,4	2,5	1,0	3,0	0,6	2,0	2,7	
	T2	16	2,4	2,5	1,0	3,5	0,6	2,1	2,7	
	T3	15	2,5	2,5	2,0	3,0	0,4	2,3	2,7	
	T4	15	3,0	3,0	1,5	4,0	0,7	2,6	3,4	
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	T1	16	10,9	5,1	0,0	53,7	16,2	2,3	19,6	
	T2	16	16,9	1,2	0,0	147,5	36,8	-2,6	36,6	
	<b>GCF)</b>	T3	15	7,2	3,4	0,0	43,4	11,1	1,1	13,4
		T4	15	15,5	0,0	0,0	75,1	23,9	2,3	28,7
<b>PAI2 (ng/ml)</b>	T1	16	0,6	0,0	0,0	3,2	1,1	0,0	1,2	
	T2	15	0,7	0,0	0,0	3,2	1,0	0,1	1,2	
	T3	14	0,3	0,0	0,0	1,6	0,6	-0,0	0,6	
	T4	10	1,5	1,2	0,0	6,2	1,9	0,2	2,9	
<b>PGE2 (pg/ml)</b>	T1	16	81,9	34,0	0,0	635,9	154,7	-0,5	164,3	
	T2	16	79,2	70,6	7,5	267,7	70,4	41,7	116,7	
	T3	15	68,7	38,5	8,7	301,4	78,6	25,2	112,3	
	T4	15	112,7	71,9	17,6	500,3	123,7	44,3	181,3	
<b>Sum score Keime</b>	T1	16	0,3	0,0	0,0	4,0	1,0	-0,2	0,9	
	T2	16	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1	-0,0	0,1	
	T3	15	0,2	0,0	0,0	3,0	0,8	-0,2	0,7	
	T4	15	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	-0,0	0,2	



**Abbildung 10:** Quellen: Häufigkeit parodonto-pathogener Keime in Abhängigkeit von der Erkrankung der Entnahmestelle, n=26, Quelle: Ketabi, A, Friese, H, Scheideler, L, Axmann, D und H. Weber: unveröffentlichtes Manuskript



**Abbildung 11:** Konzentration von IL-1β und PGE<sub>2</sub> in Abhängigkeit von der Erkrankung der Entnahmestelle. n=26, Quelle: Ketabi, A, Friese, H, Scheideler, L, Axmann, D und H. Weber: unveröffentlichtes Manuskript.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Ltd OÄ. PD. Dr. Eva Engel für den unerschütterlichen Glaube an mich, ihre Unterstützung und die freundliche Überlassung des Themas. Außerdem danke ich, OA. Dr. Lachmann, OÄ. Dr. Corinna Walter und Dr. Fabian Hüttig, die immer ein Ohr für meine Problematik hatten.

Mein spezieller Dank gilt meiner Mutter und meinem Vater, die mir durch den Exodus dies ermöglicht haben. Ich weiß es zu schätzen was es für Sie bedeutet hat ein neues Leben anzufangen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meine wahren Freunden bedanken, die mich durch jedes Hoch und Tief begleitet und immer wieder motiviert haben.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Name: Christian Johann Mesmer  
Geboren: 17 Februar 1975 in Sathmar, Siebenbürgen  
Familienstand: Verheiratet  
Eltern: Katharina Mesmer  
Johann Mesmer , geb.: Pinte  
Kinder: Sophia Mesmer, geb.:14.10.2004  
Schulbildung:  
1981-1989 Grundschule in Sathmar  
1989-1991 Theoretisches Gymnasium in Sathmar  
Exodus nach Deutschland am 03.10.1991

## Weitere Schulbildung:

1991-1992 Sprachschule in Schwäbisch-Gmünd  
1992-1995 Wirtschaftsgymnasium In Crailsheim  
Abschluss:  
1995 Abitur  
1995-1996 Zivildienst im Kreiskrankenhaus in Crailsheim

## Hochschulausbildung:

April 1997 Studium der Zahnheilkunde,  
an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Aug./Sept. 2002 Famulatur in einer privaten Zahnklinik in  
Ungarn  
17.11.2003 zahnärztliche Prüfung  
November 2003 Approbation als Zahnarzt

## Beruflicher Werdegang:

seit Februar 2004 Angestellter Zahnarzt und wissenschaftlicher  
Mitarbeiter von Prof. Dr. Heiner Weber in der  
Poliklinik für Zahnärztlichen Prothetik