

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie- Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

***Therapie von Periimplantitis mit elektrolytischem Reinigungsverfahren-
histomorphometrische Auswertung einer randomisierten kontrollierten
präklinischen Studie***

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Loubna Naili
aus Medea (Algerien)

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Uni.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter: Uni.-Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas
2. Gutachter: PD Dr. Dr. Markus Schlee

Tag der Promotion: 06.07.2021

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	5
II.	Tabellenverzeichnis	6
III.	Abbildungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	12
2.	Literaturdiskussion	14
2.1.	<i>Risikofaktoren</i>	15
2.2.	<i>Klinische Untersuchungen</i>	17
2.3.	<i>Therapiemethoden</i>	19
3.	Material und Methoden	26
3.1.	<i>Präimplantatorische Maßnahmen</i>	26
3.2.	<i>Implantation</i>	27
3.3.	<i>Ligatureninsertion</i>	28
3.4.	<i>Periimplantäre Therapie</i>	29
3.5.	<i>Biopsieentnahme</i>	32
3.6.	<i>Histologische Verarbeitung</i>	32
3.7.	<i>Histomorphometrische Analyse</i>	35
3.8.	<i>Datenerfassung und Datenauswertung</i>	38
4.	Ergebnisse	40
4.1.	<i>Vergleich der beiden Reinigungsverfahren miteinander</i>	43
4.2.	<i>Abhängigkeit der Reosseointegration vom Implantattyp</i>	44
4.3.	<i>Abhängigkeit der Reosseointegration vom Präparatschnitt</i>	46
4.4.	<i>Abhängigkeit der Reosseointegration von der Implantatposition</i>	47
4.5.	<i>Abhängigkeit der Reosseointegration von der Implantatexposition</i>	49
4.6.	<i>Reosseointegration an Implantaten mit intraossärem Knochendefekt</i>	51
4.7.	<i>Ergebnisse der Extraimplantate</i>	52
4.8.	<i>Vergleich zwischen den behandelten (Test- und Kontrollgruppe) und nicht behandelten Implantaten (Extraimplantate)</i>	54
5.	Diskussion	56
5.1.	<i>Diskussion der Methoden</i>	58
5.2.	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	59
6.	Zusammenfassung	69
7.	Literaturverzeichnis	72
8.	Danksagung	84
9.	Lebenslauf	85

I. Abkürzungsverzeichnis

PI	Periimplantitis
BoP	Bleeding on probing (Blutung auf Sondierung)
PD	Probing depth (Taschentiefe)
CHX	Chlorhexidindigluconat
NaCl-Lösung	Natriumchloridlösung (0,9%)
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
IL	Interleukin
Ti	Titan
SLA	sandblasted large grit and acid etch (sandgestrahlte und geätzte Oberfläche)
GM	gingival margin (Weichgewebslänge)
ID	initial insertion depth (Implantatschulter)
BC	bone crest (krestaler Knochenanteil)
CBC	most crestal bone in contact to implant (krestaler Knochenanteil in Kontakt mit dem Implantat)
BD	bone defect (Knochendefekt)
DL	ursprüngliche Defektlänge (zwischen ID und BD)
NBH	new bone height (gewonnene Knochenhöhe nach Reosseointegration)
IOKD	intraossärer Knochendefekt (verläuft zwischen BC und CBC)
AICI	apical extension of the inflammatory cell infiltrate (Ausdehnung des entzündlichen Zellinfiltrates)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
N	Gesamtanzahl
IQR	Interquartilbereich
RP	regeneratives Potenzial

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Antibiotika zur lokalen und systemischen Applikation	22
Tabelle 2	Beschriftung der Präparate	35
Tabelle 3	Histologisch zu bestimmende Parameter	36
Tabelle 4	Anzahl an Präparaten pro Hund	40
Tabelle 5	Anzahl an Straumann- und Nobel-Implantat-Präparaten	40
Tabelle 6	Anzahl an Präparaten unter der Reinigung mit konventionellem (Kontrollgruppe) und elektrolytischem Reinigungsverfahren (Testgruppe)	41
Tabelle 7	Anzahl an Präparaten pro Implantatposition	41
Tabelle 8	Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt	42
Tabelle 9	zur Abbildung 20: Deskriptive Statistik	43
Tabelle 10	zur Abbildung 21: Deskriptive Statistik	44
Tabelle 11	zur Abbildung 22: Deskriptive Statistik	45
Tabelle 12	zur Abbildung 23: Deskriptive Statistik	45
Tabelle 13	zur Abbildung 24: Deskriptive Statistik	46
Tabelle 14	zur Abbildung 25: Deskriptive Statistik	47
Tabelle 15	zur Abbildung 26: Deskriptive Statistik	48
Tabelle 16	zur Abbildung 27: Deskriptive Statistik	48
Tabelle 17	zur Abbildung 28: Deskriptive Statistik	49
Tabelle 18	zur Abbildung 29: Deskriptive Statistik	50
Tabelle 19	zur Abbildung 30 und 31: Deskriptive Statistik	51
Tabelle 20	Anzahl an Präparaten pro Hund	52
Tabelle 21	Anzahl an Präparaten pro Implantatposition	52
Tabelle 22	Anzahl an Präparaten an Straumann- und Nobel-Implataten	53

Tabelle 23	Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt	53
Tabelle 24	zur Abbildung 36: Deskriptive Statistik	54
Tabelle 25	zur Abbildung 37: Deskriptive Statistik	55

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	„Timetable of the dog study“; Übersicht des Behandlungsablaufs	26
Abbildung 2	rechte Seite: von anterior nach posterior (1 st , 2 nd , 3 rd = Straumann, 4 th = Nobel)	28
Abbildung 3	linke Seite: von anterior nach posterior (5 th , 6 th , 7 th = Straumann, 8 th = Nobel)	28
Abbildung 4	„The structure of the electrolytic chamber“; Versuchsaufbau (in vitro): Elektrolytisches Reinigungsver- fahren (PEEK= polyetheretherketone, PTFE= polytetra- fluorothgylene, FPM= fluorine rubber)	30
Abbildung 5	„Massive horizontal bone loss results in merging bone defects and massive resorption of the whole ridge“; Inserierte Implantate mit erheblichem horizontalen Knochenabbau (Hund 2)	31
Abbildung 6	„Electrolytic cleaning with a spray-head“; Elektrolytischer Reinigungsvorgang am Implantat mit entsprechendem Sprühkopf (Hund 1)	31
Abbildung 7	„Augmented site before collagemembrane was applied“; Augementierter Kieferbereich vor der Applikation der Kollagenmembran (Hund 1)	31
Abbildung 8	Zustand nach dem Nähen (Hund 1)	31
Abbildung 9 und 10	Therapie mit elektrolytischem Reinigungsverfahren: Histo- morphometrische Analyse an Präparat #8p3st (lingual) mit Hilfe der Software NDP.view2	36

Abbildung 11 und 12	Therapie mit konventionellem Reinigungsverfahren: Histo- morphometrische Analyse an Präparat #4p2sc (zentral) mit Hilfe der Software NDP.view2	37
Abbildung 13	Box-Plot und Whisker-Plot	39
Abbildung 14	Anzahl an Präparaten pro Hund	40
Abbildung 15	Anzahl an Straumann- und Nobel-Implantat-Präparaten	40
Abbildung 16	Anzahl an Präparaten unter der Reinigung mit konven- tionellem (Kontrollgruppe) und elektrolytischem Reinigungs- verfahren (Testgruppe)	41
Abbildung 17	Darstellung der inserierten Implantate	41
Abbildung 18	Anzahl an Präparaten pro Implantatposition	41
Abbildung 19	Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt	42
Abbildung 20	Vergleich des konventionellen (Kontrollgruppe) mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren (Testgruppe) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointegration (NBH in mm)	43
Abbildung 21	Vergleich des konventionellen (Kontrollgruppe) mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren (Testgruppe) in Bezug auf den Knochengewinn/Reosseointegration (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1.5 mm)	43
Abbildung 22	Vergleich der beiden Implantatsysteme (Nobel und Strau- mann) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointe- gration (NBH in mm)	44
Abbildung 23	Vergleich der beiden Implantatsysteme (Nobel und Strau- mann) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointe- gration (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)	44

Abbildung 24	Vergleich zwischen bukkalem, zentralem und lingualem Knochengewinn (NBH in mm)	46
Abbildung 25	Vergleich zwischen bukkalem, zentralem und lingualem Knochengewinn (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)	46
Abbildung 26	Darstellung des Knochengewinns (NBH in mm) in Abhängigkeit von der Implantatposition	47
Abbildung 27	Darstellung des Knochengewinns (NBH in mm) in Abhängigkeit von der Implantatposition unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)	47
Abbildung 28	Knochengewinn bei nicht exponierten Implantaten in Abhängigkeit vom Reinigungsverfahren	49
Abbildung 29	Knochengewinn bei nicht exponierten Implantaten in Abhängigkeit vom Reinigungsverfahren unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)	49
Abbildung 30 und 31	Darstellung der vollständigen und unvollständigen (0,00) Knochenneubildung bzw. Reosseointegration im intra-ossären Knochendefekt	51
Abbildung 32	Anzahl an Präparaten pro Implantatposition	52
Abbildung 33	Darstellung der inserierten Implantate	52
Abbildung 34	Anzahl der Präparate an Straumann- und Nobel-Implantaten	53
Abbildung 35	Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt	53

Abbildung 36	Vergleich des Knochengewinns/ Reosseointegration (NBH in mm) bei behandelten (Kontroll- und Testgruppe) und nicht behandelten Extraimplantaten	54
Abbildung 37	Vergleich des Knochengewinns/ Reosseointegration (NBH in mm) bei behandelten (Kontroll- und Testgruppe) und nicht behandelten Extraimplantaten unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)	54
Abbildung 38	Histologische (#4p2sc, zentral) Darstellung nach erfolgter konventioneller Reinigung (Pfeile kennzeichnen den ursprünglichen Verlauf des Knochendefektes)	62
Abbildung 39	Histologische (#8p3st, zentral) Darstellung nach erfolgter elektrolytischer Reinigung (Pfeile kennzeichnen den ursprünglichen Verlauf des Knochendefektes)	62
Abbildung 40	„RP Classification of peri-implant bone defects based on risk-chance ratio of treatment“; regeneratives Potenzial (RP) des Knochendefektes basierend auf dem sog. Risiko-Chancenverhältnis; intraossärer Defekt (RP1), intraossärer Defekt mit Dehiszenzdefekten (RP2), horizontale Knochendefekt (RP3)	67

1. Einleitung

Die steigenden Zahlen von Zahnimplantationen sind ein Spiegel der allgemeinen Akzeptanz des Therapiekonzeptes. Allein in Deutschland ist die Zahl der jährlich verkauften Implantate in den letzten 20 Jahren von ca. 380.000 auf ca. 1,3 Millionen gestiegen (2). Mit der Zahl der inserierten Implantate steigt die assoziierte Komplikationsrate. Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis (PI) sind die häufigsten periimplantären Pathologien.

Eine besondere Herausforderung stellt die Periimplantitis dar, ein Entzündungsprozess mit progredientem Knochenabbau um ein Implantat. Einer Querschnittsstudie von Fransson et al. (3) zu folge liegt die PI-Prävalenz bei 12,4 % bei einem Schwellenwert von ≥ 3 mm Knochenabbau. Hierbei wurden insgesamt 3413 Implantate untersucht. Dagegen postulieren Roos-Jansåker et al. (4) in ihrer Studie eine PI-Prävalenz von 43,3 % bei einem Grenzwert von $\geq 1,8$ mm Knochenabbau. Angesichts fehlendem Konsens über die Definition der Periimplantitis weichen die publizierten Daten über Prävalenz stark ab (5-7).

Die Periimplantitis ist primär auf eine mikrobielle Kontamination der Implantatoberfläche zurückzuführen (8). Womöglich liegt die Ursache in einem Ungleichgewicht zwischen bakterieller Belastung und Wirtsabwehr (9). Die Periimplantitis ist gekennzeichnet durch Blutung auf Sondierung (BoP), erhöhte Taschentiefen (PD), Eiter und Knochenverlust (10, 11). Zu den Kofaktoren zählen Rauchen, Alkoholabusus, inadäquate periimplantäre Mucosa, mangelnde Mundhygiene, sowie Diabetes mellitus und genetische Disposition (9, 12-14). Während die periimplantäre Mukositis einen reversiblen entzündlichen Prozess ohne Beteiligung des Knochens darstellt, kommt es bei der Periimplantitis typischerweise zur Entstehung eines kraterförmigen Knochenverlustes (5, 15). Wird die Periimplantitis nicht behandelt oder gar nicht erst diagnostiziert, kommt es zu einem fortschreitenden periimplantären Knochendefekt und folglich zu Implantatverlust (9). Zur Behandlung periimplantärer Infektionen stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Beseitigung des Biofilms zur Verfügung. Hierbei ist zwischen nicht chirurgischen und chirurgischen Behandlungsmaßnahmen zu unterscheiden. Letztere werden bei einem bestehenden Knochendefekt durchgeführt. Zur nicht chirurgischen Vorgehensweise gehören die mechanischen Behandlungsmaßnahmen, Lasertherapie sowie eine lokale und

systemische Antibiotikaapplikation. Mithilfe von Handinstrumenten sowie Schall- und Ultraschallsystemen kann die mechanische Entfernung supra- und subgingivaler Zahnbeläge erreicht werden. Des Weiteren können zur Desinfektion Spüllösungen, wie z. B. Chlorhexidindigluconat (CHX) oder ätherische Öle verwendet werden (16).

Gegenwärtig gibt es kein „Goldstandard“-Therapiekonzept, das zu einer vollständigen Beseitigung des bakteriellen Biofilms an der Implantatoberfläche und damit zu einer kompletten Regeneration, der sog. Reosseointegration des Knochendefektes, führt (15). Dank eines neu entwickelten elektrolytischen Reinigungsverfahrens, basierend auf einem physikalisch-chemischen Prozess, konnte eine vollständige Entfernung des Biofilms erreicht werden. Hierfür werden Ionen verwendet, die mithilfe einer am Implantat anliegenden Spannung den Biofilm durchdringen können und auf der Implantatoberfläche eine elektrochemische Reaktion hervorrufen (17, 18). Ziel dieses Verfahrens ist die vollständige Entfernung des bakteriellen Biofilms. Davon verspricht man sich, eine Oberfläche zu erhalten, die reosseointegrieren kann.

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, experimentellen präklinischen Studie wird untersucht, ob dieses elektrolytische Verfahren eine vollständige Reosseointegration ermöglichen kann. Zudem wurden verschiedene Aspekte (Reinigungsverfahren, Implantattyp, Präparatschnitt, Implantatposition, intraossärer Knochendefekt und Implantatexposition) ausgewertet. Hierfür wurden 170 histologische Hundepräparatschnitte histomorphometrisch ausgewertet. Dabei wurden für das Experiment insgesamt acht Hunden jeweils acht Implantate (sechs Straumann-Implantate (Bonelevel®) und zwei Nobel-Active™-Implantate (Nobel Biocare)), vier pro Quadrant, im Unterkiefer eingesetzt. Das Model zu Erzeugung des periimplantären Vorgangs wurde durch entsprechende Ligatureninsertion hervorgerufen. Anschließend erfolgte die Therapie eines zufällig ausgewählten Quadranten mit konventionellen Wirkstoffen (NaCl-Lösung (0,9 %) und H₂O₂), während der zweite Quadrant mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren behandelt wurde. Zusätzlich erfolgte bei ausreichendem Platzangebot die Insertion eines Extraimplantates, i. d. R. vor dem Foramen mentale, welches unbehandelt blieb. Insgesamt wurden sieben Extraimplantate inseriert, aus denen 21 histologische Präparate hergestellt wurden.

2. Literaturdiskussion

Laut Derks und Tomasi betragen die in einer Metaanalyse geschätzten mittleren Prävalenzen für periimplantäre Mukositis 43 % (bei einer Bandbreite zwischen 19 und 65 %) und für Periimplantitis 22 % (bei einer Bandbreite zwischen 1 und 47 %) (7). Im Rahmen einer weiteren Untersuchung wird eine Prävalenz für Periimplantitis von 15,1 % ermittelt. Hierbei wurden bei 239 Patienten 786 Implantate inseriert (19). Schwarz et al. stellen in ihrer Querschnittsanalyse mit 238 Patienten und 512 Implantaten eine Periimplantitisprävalenz von 13,9 % fest (20). Schuld et al. haben bei der Untersuchung von 161 Implantaten bei implantatgestütztem festsitzendem Zahnersatz von 27 Patienten, die nicht an einem routinemäßigen Recall teilgenommen haben, Periimplantitiszeichen bei 45 Patienten (28 %) festgestellt. Dabei wurden bei der Untersuchung Informationen zum allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten, Implantatdesign, Implantatposition, Belastungsdauer und Belastungsart sowie modifizierter Blutungsindex, Plaquebefunde, Blutung bei Sondierung, Rezessionen, Sondierungstiefen, Vorhandensein keratinisierter Mukosa und radiologisch erkennbarer Knochenabbau gesammelt. Implantate im Oberkiefer wiesen ein 2,98fach erhöhtes Risiko auf an Periimplantitis zu erkranken. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Patienten im Alter von ≤ 60 Jahren ein 3,24fach höheres Risiko aufwiesen an Periimplantitis zu erkranken. Implantate, die weniger als 3 mm voneinander entfernt inseriert wurden, zeigten ein 3fach erhöhtes Risiko eine Periimplantitis zu entwickeln (21).

Eine eindeutige Prävalenz zur Periimplantitis lässt sich aufgrund der inhomogenen Studienlage nicht angeben und wird daher in der Literatur kontrovers diskutiert (5, 6). Zudem erschwert die variable Definition der Periimplantitis in den verschiedenen klinischen Studien die Bestimmung der Prävalenz (7). Im World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions von 2017 definierten Schwarz et al. (22) in einem narrativen Review die Periimplantitis wie folgt:

Bei der Periimplantitis handelt es sich um einen pathologischen Prozess des Gewebes um das Implantat. Dieser ist gekennzeichnet durch einen periimplantären Entzündungsprozess und einen fortschreitenden Knochenabbau. Hierbei gelten die histopathologischen und klinischen Faktoren, die zum Fortschreiten der periimplantären Mukositis zur Periimplantitis führen,

als nicht verstanden. Von Periimplantitis betroffene Bereiche weisen klinische Anzeichen von Entzündung und erhöhte Sondierungstiefen im Vergleich zur Basismessungen auf (22).

2.1. Risikofaktoren

Zu den periimplantären Erkrankungen gehören die Mukositis und die Periimplantitis. Die Mukositis stellt einen reversiblen Entzündungsprozess dar, der sich auf auf dem Implantat befindliche suprakrestale Weichgewebe beschränkt. Bei der Periimplantitis dagegen ist der Entzündungsvorgang auf das gesamte das Implantat umgebende Gewebe, einhergehend mit periimplantärer Knochenresorption, bezogen (5, 23, 24). Der genaue Umwandlungsprozess der periimplantären Mukositis in die Periimplantitis ist nicht eindeutig geklärt (22, 25).

Die Risikofaktoren sind mit der Entstehung der Erkrankung assoziiert und lassen sich in lokale (u. a. parodontale Gesundheit, Mundhygiene, periimplantäre Taschentiefe, Zustand des Weichgewebes) und allgemeine Faktoren (dazu gehören: u. a. Rauchen, Alkoholgenuss, erworbene Faktoren (Diabetes, HIV usw.) und genetische Faktoren) gliedern (26). Während die allgemeinen Faktoren die periimplantäre Infektanfälligkeit des Patienten beeinflussen, wirken sich die lokalen Risikofaktoren auf die Zusammensetzung der Bakterien aus (26). Es ist darauf hinzuweisen, dass derzeit unzureichende wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, die diese Risikofaktoren belegen. Weitere Beobachtungsstudien sind erforderlich. Jedoch gibt es zahlreiche Belege dafür, dass Rauchen, Parodontitis und schlechte Mundhygiene ein erhöhtes Risiko darstellen (22, 26).

In vielen Studien konnte aufgezeigt werden, dass **Parodontitis** die Entstehung von Periimplantitis begünstigt (27-30). Wie Quirynen et al. in ihren Ergebnissen bestätigen, kann eine Übertragung von Mikroorganismen von den Zähnen auf Implantate erfolgen, damit wird die Bedeutung der parodontalen Gesundheit deutlich. In dieser Hinsicht ist die Überprüfung des parodontalen Zustandes vor der Implantatinsertion von Bedeutung (31).

Des Weiteren konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass **Rauchen** ein erhöhtes Risiko für Periimplantitis darstellt und durchaus zu einem Knochenverlust bis

hin zu einem Implantatverlust führen kann (32-36). In einer Metaanalyse konnte eine jährliche Knochenverlustrate infolge des Rauchens von 0,16 mm pro Jahr festgestellt werden (37). Andere Studien sehen keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und periimplantärer Erkrankungen (29, 38, 39).

Derzeit gibt es keine genaue Erklärung für diese widersprüchlichen Ergebnisse (22). Dies liegt aber auch u. a. daran, dass die untersuchten Studien ausschließlich auf patienten-basierten Informationen bzgl. des Raucherstatus beruhen.

Genetische Merkmale spielen bei der Entstehung der Periimplantitis ebenfalls eine Rolle. In vielen Untersuchungen wurde erwiesen, dass Interleukin-1-Polymorphismen mit Periimplantitis assoziiert sind (40). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Rauchen und positiver IL-1-Genotyp einen synergetischen Effekt aufweisen (13, 41). Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Garcia-Delaney C. et al., die keinen synergetischen Effekt zwischen starkem Rauchen und IL-1-Genoty aufzeigen (42). Interleukine sind Entzündungsmediatoren, hierbei führen Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien zu einer Stimulation der Monozyten und Makrophagen, wodurch eine vermehrte Ausschüttung der Interleukine erfolgt (43). Das Interleukin-1 gilt als Hauptmediator bei chronischen Entzündungserkrankungen, wie z. B. der Peridontitis (44). Stashenko et al. konnten aufzeigen, dass IL-1 α und IL-1 β eine Rolle bei der Knochenresorption spielen (45).

Weiteren Autoren zu Folge stellt **Diabetes mellitus** ein erhöhtes Risiko für Periimplantitis dar (38, 46, 47). In anderen Untersuchungen wiederum konnte gezeigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Periimplantitis besteht (28). Gegenwärtig sind weitere Daten zu erheben, um zu beweisen, ob Diabetes mellitus tatsächlich als Risikofaktor anzusehen ist (22, 28, 46, 48).

Eine unzureichende **Mundhygiene** kann zur Periimplantitis und zu Knochenverlust führen (36, 39). Die Anwesenheit von Mikroorganismen ist eine essenzielle Voraussetzung für die Entstehung von Periimplantitis. Unmittelbar nach erfolgter Implantatinsertion kommt es zur Anlagerung von Glykoproteinen aus dem Speichel an die Titanoberfläche (8). Die zunehmende mikrobielle Kolonisierung führt zur Entstehung eines Biofilms. Laut Rasperini et al. beginnt die bakterielle Kolonisation schon sechs Stunden nach Implantatinsertion (49). Der Biofilm ist u. a. gekennzeichnet durch das Auftreten von Mikrokolonien, die eine funktionelle Heterogenität aufweisen,

sowie durch eine extrazelluläre Matrix, bestehend aus der Glykokalyx. Zudem liegt eine veränderte metabolische Aktivität vor, die durch schnelle Erholung von Hungerphasen gekennzeichnet ist. Durch diese Mechanismen ist das Überleben der Mikroorganismen selbst in ungünstigen Verhältnissen möglich (50). Periimplantäre Infektionen zeichnen sich v. a. durch eine gramnegative, anaerobe Mischflora aus (51). In der Literatur wird u. a. das Auftreten von *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* und *Prevotella intermedia* beschrieben (52-55). Ferner ist festzustellen, dass parodontalpathogene Keime, wie z. B. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nachzuweisen sind (52, 56).

Bei der etablierten Periimplantitis zeigt sich das weiter nach apikal vorliegende Entzündungsinfiltrat, bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten (57-61). Das Entzündungsinfiltrat kann sich bis an den Alveolarknochen ausdehnen (19). Dies geht mit einer periimplantären Knochenresorption einher, somit kommt es zu einem Knochenverlust (5, 37, 62).

2.2. Klinische Untersuchungen

Zur Diagnose dienen üblicherweise die in der Parodontologie eingesetzten Verfahren. Diese umfassen die klinischen und radiologischen Untersuchungen. Auch können entsprechende Laboruntersuchungen durchgeführt werden.

Zu den relevanten klinischen Untersuchungsparametern gehören die Sondierungstiefe (PD), die Blutung auf Sondierung (BoP), der Plaqueindex und das Sekretionsverhalten. Zur Bestimmung der Blutung auf Sondierung wird die entsprechende parodontale Sonde an sechs Stellen pro Implantat (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual und distolingual) in die Tasche eingeführt. Ein hoher Indexwert deutet i. d. R. auf einen periimplantären Entzündungsprozess hin. Im Gegensatz hierzu zeigten Ericsson und Lindhe in einer tierexperimentellen Studie auf, dass positive BoP-Werte keine Korrelation zu einem Entzündungszustand aufweisen, so sind die meisten positiven BoP-Werte auf der gesunden Implantatseite zu verzeichnen (63). Ferner kann mithilfe der parodontalen Sonde die entsprechende

Sondierungstiefe unter einem Sondierungsdruck von 25 N ermittelt werden. Eiteraustritt in Zusammenhang mit tiefen Läsionen deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer periimplantären Erkrankung hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Periimplantitis einen Entzündungsprozess darstellt, einhergehend mit erhöhten Sondierungstiefen, bestehender Blutung auf Sondierung, Eiterung und Knochenverlust (22, 23, 51). Darüber hinaus beeinflussen die Art und Form des Implantates sowie die Suprastruktur das periimplantäre Gewebe (64).

Zur Beurteilung der Osseointegration werden Röntgenbilder verwendet. Im Falle einer Periimplantitis ist ein periimplantärer Knochenverlust in Form eines entsprechenden radioluzenten Verlaufs erkennbar. Die intraorale Tubusaufnahme ist eine gut akzeptierte Methode zur Beurteilung des Knochenverlaufs. Entsprechende Untersuchungen konnten aufzeigen, dass ein eindeutiger Nachweis der Knochenläsionen anhand der Röntgenaufnahmen nicht immer erkennbar ist (53, 65, 66). Zu genaueren Beurteilung eignen sich histologische Präparate. Diese zu erstellen ist selbstverständlich keine gängige Diagnosemethode im klinischen Alltag, sondern geschieht häufig im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen, wie in dieser Dissertation dargestellt. Für solche Untersuchungen haben sich v. a. Hundepräparate bewährt, da Hunde hinsichtlich der Periimplantitis ähnliche klinische und histologische Merkmale aufweisen wie Menschen (25).

Die mikrobiologische und molekulargenetische Diagnostik ermöglicht den Nachweis subgingivaler Mikroflora. Für die Gewinnung dieser Bakterien wird nach erfolgter relativer Trockenlegung des Sulkus eine Papierspitze vorsichtig bis zum Taschenboden eingeführt und für etwa zehn Sekunden belassen. Anschließend wird die Papierspitze entnommen, in ein Röhrchen dicht verschlossen und ans Labor zur Keimbestimmung verschickt. Im Labor erfolgt die Untersuchung i. d. R. auf *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* und *Treponema denticola* (67, 68). Luterbach et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass sich durch die Kombination klinischer und mikrobiologischer Verfahren ein Vorteil bzgl. der Vorhersage zum Attachmentverlust am Zahn und Implantat ergibt (68).

2.3. Therapiemethoden

Die Entfernung des Biofilms von der Implantatoberfläche stellt das Hauptziel der Behandlung dar, hierbei gilt es eine Reosseointegration zu erreichen. Diese konnte in einigen Fällen z. B. durch chirurgische Behandlungsmaßnahmen erreicht werden (69). Die bislang angewandten Verfahren zur periimplantären Behandlung basieren hauptsächlich auf den gesammelten Erfahrungen aus der Parodontitistherapie (70). Trotz zahlreicher Untersuchungen gibt es nur sehr wenige zuverlässige Hinweise darauf, welche Behandlungsmaßnahme zur Therapie von Periimplantitis die wirksamste ist (71, 72).

Der Ablauf der therapeutischen Vorgehensweise wird hierbei unterteilt in (73, 74) :

1. Hygienephase
2. nicht chirurgische Therapie
3. chirurgische Therapie
4. Erhaltungsphase

1. Hygienephase:

Ziel der Hygienephase ist es eine Optimierung der Mundhygiene zu erreichen. Zur Beurteilung der Hygiene werden verschiedene Parameter erhoben, wie z. B. der Plaqueindex nach Silness und Loe, die Blutung auf Sondierung, die Sondierungstiefe, der klinische Attachmentverlust und die Gingivarezessionen. Zudem ist es hilfreich, sich im Rahmen der Prophylaxesitzungen die Reinigungstechniken aufzeigen zu lassen, wobei der Patient seine entsprechenden Hilfsmittel mitbringen sollte. Der Patient ist über Reinigungseffektivität sowie entsprechende Maßnahmen aufzuklären und ggf. sind ihm in Anbetracht seiner manuellen Geschicklichkeit andere bzw. weitere Mundhygienehilfsmittel zu empfehlen (75). Zur mechanischen Entfernung der supra- und subgingivalen Zahnbeläge von der Implantatoberfläche stehen verschiedene Handinstrumente aus Reintitan oder Keramik zur Verfügung. Zur Ultraschallbehandlung wurden Spitzen entwickelt, die mit Kunststoff oder Teflon beschichtet sind (76).

Verschiedene Oberflächen können eine Behandlung mit verschiedenen Instrumenten erfordern. Bei der Auswahl sind verschiedene Parameter, wie Lokalisation und Zugänglichkeit zur Implantatoberfläche sowie die durch die Instrumente

hervorgerufenen Veränderungen und der Einfluss der Instrumentierung auf die Biokompatibilität der behandelten Oberfläche zu berücksichtigen (77). Plastikküretten, Metallküretten, rotierende Titanbürsten und ein Ultraschallscaler mit Kohlenstoffspitze und Polierflüssigkeit scheinen bei Verunreinigungen die Biokompatibilität rauer Titanoberflächen nicht wiederherzustellen (78). Zudem weist die Instrumentierung einen selektiven Einfluss auf die Bindung verschiedener Zellen auf (78). Metallküretten haben sich bei der Entfernung von nicht verkalkten Ablagerungen an der SLA-Implantatoberfläche als effektiv erwiesen. Ferner haben rotierende Titanbürsten bei der Entfernung von nicht-mineralisierten Ablagerungen an SLA-Implantatoberflächen Effektivität gezeigt (77). Zudem wirken sich sog. Ultraschallscaler mit einer Metallspitze positiv auf die Entfernung von Plaqueablagerungen an einer polierten Titanoberfläche aus. Bei verkalkten Ablagerungen scheint das Reinigungspotential dieser Instrumente sehr begrenzt zu sein (77). Im Rahmen einer Untersuchung der Oberflächenrauigkeit von Reintitanimplantaten mithilfe von Küretten unterschiedlicher Zusammensetzung (mit Titanlegierung bestückte Kürette, einer Kürette aus Edelstahl und einer Kunststoffkürette), zeigen Fox et al. auf, dass die Kunststoffinstrumente nach der Instrumentierung eine geringfügige Veränderung der Titanimplantatoberfläche hervorrufen, während Metallinstrumente die Titanoberfläche signifikant verändern (79). Roney et al. haben im Rahmen ihrer In-vitro-Studie die Effektivität der Reinigung an unterschiedlichen Defektmorphologien (Periimplantitisdefekte in Winkelungen von 30°, 60° und 90°) mit Graceyküretten, Ultraschallgerät und Pulverstrahlgerät mit einer Düse für den submukosalen Gebrauch unter Verwendung von Glyzinpulver untersucht. Hierbei konnte keine vollständige Oberflächenreinigung erreicht werden. Jedoch weist das Pulverstrahlgerät insbesondere bei breiten Defekten ein überlegenes Reinigungspotenzial im Vergleich zu Graceyküretten und Ultraschallscalern auf. Zudem sind keine Oberflächenveränderungen erkennbar, während Graceyküretten und Ultraschallscaler zu ausgeprägten Veränderungen der Implantatmorphologie führen (80).

Die Entfernung der Zahnbeläge und die Reduzierung der bakteriellen Last sowie eine adäquate Infektionskontrolle sind für den Behandlungserfolg in der Hygienephase von essenzieller Bedeutung. Hierbei ist eine gute Compliance des Patienten unabdingbar (81).

Claffey et al. zeigen in ihrem Review zu Untersuchung der Fähigkeit mechanischer Instrumente zur Reinigung kontaminierter Titanimplantatoberflächen auf, dass sich keine einzige Methode der Oberflächendekontamination (chemische Mittel, Pulverstrahlgerät und Laser) als überlegen erweist. Zudem stellen sie fest, dass der Einsatz regenerativer Verfahren wie Knochentransplantationstechniken mit oder ohne den Einsatz von entsprechenden Membranen mit unterschiedlichem Erfolg beschrieben werden kann. Hierbei muss betont werden, dass solche Techniken nicht auf die Heilung von Krankheiten abzielen, sondern lediglich versuchen den knöchernen Defekt zu füllen (82).

Die Biofilmbildung wird durch die chemische Zusammensetzung der Oberfläche und der Oberflächenrauigkeit beeinflusst (83). Im Rahmen der Untersuchung von 25 Tierstudien haben Renvert et al. herausgefunden, dass eine Reosseointegration auf zuvor künstlich induzierter Periimplantitis möglich ist. Dabei ist festzustellen, dass das Ausmaß der Reosseointegration innerhalb und zwischen den Studien erheblich variiert. Hierbei können die Implantatoberflächeneigenschaften die Reosseointegration beeinflussen.

2. Nicht chirurgische Therapie:

Der behandelnde Arzt sollte zunächst mit dem nicht chirurgischen Ansatz beginnen, um damit die Compliance des Patienten sowie die initiale Gewebereaktion zu beobachten (84). Die mechanische Reinigung mithilfe von Küretten und Ultraschallinstrumenten kann durch antimikrobielle Wirkstoffe ergänzt werden. Dabei gilt Chlorhexidindigluconat (CHX) unter den antimikrobiellen Wirkstoffen als Goldstandard. CHX kann in Form von Spüllösungen oder Gels eingesetzt werden. Seine Wirkung richtet sich gegen gramnegative und grampositive anaerobe und aerobe Keime, Pilze und Hefe sowie einige Viren. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z. B. Verfärbungen von Zähnen oder Zunge, Schleimhautbrennen oder Geschmacksirritationen) ist die Anwendung von CHX möglichst auf drei Wochen zu begrenzen (67). Zu den weiteren Antiseptika, die zur Reduktion der Mikroorganismen auf der Titanoberfläche führen, gehören Natriumhypochlorid, Wasserstoffperoxid, Zitronensäure, Listerine oder Plax. Weitere klinische Untersuchungen sind erforderlich, um die mikrobiologische und klinische Wirkung bei Patienten mit Periimplantitis zu erforschen und das geeignetste Antiseptikum für die Periimplantitistherapie zu identifizieren (85).

Des Weiteren werden neben den antimikrobiellen Wirkstoffen lokale oder systemische Antibiotika verabreicht, um v. a. gramnegative anaerobe Bakterien möglichst zu reduzieren oder zu eliminieren. Dabei ist zunächst eine mikrobiologische Keimbestimmung durchzuführen. Folgende Antibiotika können eingesetzt werden (86, 87):

Lokale Antibiotikaapplikation	Systemische Antibiotika-applikation
Tetrazyklin HCL (25%)	Amoxicillin + Metronidazol
Metronidazolbenzoat (25%)	Metronidazol
Doxyzyklinhyclat (10%)	Clindamycin
Minozyklin-HCL (2%)	bei Penicillinallergie: Ciprofloxazin + Metronidazol

Tabelle 1: Antibiotika zur lokalen und systemischen Applikation

Aufgrund fehlender Vergleichsstudien kann derzeit keine klinische Empfehlung für den Einsatz entsprechender systemischer Antibiotika ausgesprochen werden (88).

Die Lasertherapie stellt eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Periimplantitistherapie dar. Der sog. Er:YAG-Laser weist selbst bei niedriger Energieeinstellung ein hohes bakterizides Potential auf der Implantatoberfläche auf (89, 90). Eine Dekontamination sowie eine Knochenneubildung auf der laserbehandelten Implantatoberfläche kann mit dem Er:YAG-Laser erreicht werden (91). Dennoch liegt keine Evidenz vor, die die Lasertherapie eindeutig als zur Dekontamination geeignete Methode deklariert (88).

In einer prospektiven Fallstudie wurden über einem Zeitraum von 12 Monaten klinische und radiographische Parameter erhoben und ausgewertet. Dabei erwies sich die nicht chirurgische Therapie zur Reduzierung von Taschentiefen und Eiterbildung sowie zur Verhinderung des fortschreitenden Knochenabbaus als wirksam. Allerdings konnte eine vollständige therapeutische Wirksamkeit nicht erzielt werden, die Blutung auf Sondierung blieb weiterhin bestehen (92). Laut einem Konsensusbericht werden durch die nicht-chirurgische Behandlung der Periimplantitis i. d. R. klinische Verbesserungen (Reduzierung der Blutung bei Sondierung (20-50%) und Taschenreduktion (<1 mm)) erreicht. Jedoch ist es in fortgeschrittenen Fällen unwahrscheinlich, dass die Krankheit vollständig behoben wird (93). Das Implantatdesign und die Implantatoberfläche sowie

das Design der Suprakonstruktion können sich ineffektiv auf die mechanischen, nichtchirurgischen Therapiemaßnahmen auswirken (69).

Renvert et al. zeigen in ihrem Review, dass sich die nicht chirurgische Behandlungsmethode als uneffektiv erweist. Die Anwendung von Chlorhexidindindiglukonat zeigt nur einen begrenzten Effekt auf die klinischen und mikrobiologischen Parameter. Außerdem werden nur geringfügige positive Auswirkungen der Lasertherapie auf die Periimplantitis nachgewiesen. Zudem wird festgestellt, dass ergänzende lokale oder systemische Antibiotikatherapien die Blutung bei Sondierung sowie Sondierungstiefen reduzieren. Renvert et al. weisen darauf hin, dass ein Bedarf an randomisierten, kontrollierten Studien zur Bewertung der nicht chirurgischen Therapiemethoden von periimplantärer Mukositis und Periimplantitis besteht (94).

3. Chirurgische Therapie:

Einer chirurgischen Behandlung sollte immer eine nicht chirurgische vorausgehen. Die Schaffung eines Zugangs für das Débridement zur Reinigung der infizierten Implantatoberfläche ist das Ziel der chirurgischen Therapie (95). Als besonders effektiv erweist sich folgendes chirurgische Vorgehen: Lappenbildung, Dekontamination der Implantatoberfläche mit Küretten und Spülung mit steriler Kochsalzlösung sowie systemischer Antibiotikagabe für eine Woche (Amoxicillin (500 mg) und Metronidazol (400 mg)). Albouy et al. konnten in ihrer tierexperimentellen Hundestudie aufzeigen, dass im Rahmen der chirurgischen Behandlung auch ohne lokale oder systemische Antibiotikatherapie durchaus positive Ergebnisse erreicht werden können. Allerdings ist das Therapieergebnis von den Eigenschaften der Implantatoberfläche abhängig (96). Die im Rahmen der nicht chirurgischen Behandlung angewandten Methoden der Dekontamination der Implantatoberfläche (u. a. Pulverstrahlgerät, Laser, Ultraschallinstrumente, antimikrobielle Wirkstoffe) können ebenfalls in der chirurgischen Behandlung angewandt werden.

Abhängig von der Knochendefektmorphologie erfolgt eine resektive (bei horizontalem Knochenverlust sowie einem oder zwei Knochenwänden) oder regenerative (bei Dehiszenz sowie drei und vier Knochenwänden) Therapie. Bei einem geringen Knochendefekt genügt ein apikaler Verschiebelappen ohne einer knöchernen Rekонтurierung. Bei ausgeprägten Knochendefekten ist eine regenerative Therapie

durch entsprechende Osteoplastik zur Reduzierung der Sondierungstiefen, zur Adaption der Weichgewebe und zur Verbesserung der Weichgewebkontur erforderlich. Die Schnittführung sollte möglichst minimalinvasiv erfolgen, um eine adäquate Defektdeckung durch die Naht zu erhalten (97).

Die chirurgische augmentative Periimplantitistherapie führt zu verbesserten klinischen und radiologischen Behandlungsergebnissen (88). In der Literatur gibt es keine Evidenz, die die Überlegenheit eines bestimmten Materials, Produktes oder einer Membran in Bezug auf einen langfristigen klinischen Behandlungserfolg belegt (95). Auch der Einsatz von autologem Knochen, welcher aus dem Retromolarbereich, Kinn, Ramus mandibulae oder direkt aus dem Operationsbereich gewonnen wird, findet Anwendung. Als Goldstandard gilt die Verwendung von autogenem Knochenersatzmaterial.

Claffey et al. haben in ihrem Review 43 Studien, die im Rahmen sowohl tierexperimenteller Untersuchungen, als auch solcher am Menschen durchgeführt wurden, zur chirurgischen Therapie überprüft: Bei den tierexperimentellen Studien haben sie festgestellt, dass das offene Débridement effektiver war als das geschlossene Débridement. Eine Osseointegration kann eher bei rauher als bei glatter Implantatoberfläche erreicht werden. Der Erfolg augmentativer Verfahren ist abhängig von der Defektmorphologie. Keine einzige Methode der Oberflächendekontamination (Laser, mechanische Verfahren oder chemische Mittel) erweist sich sowohl bei tierexperimentellen Studien, als auch am Menschen als überlegen (82). Bei schwerer Periimplantitis mit starkem Knochenverlust kann eine Explantation durchgeführt werden.

4. Erhaltungsphase

Eine adäquate **Prävention** ist von wesentlicher Bedeutung und trägt erheblich zum Implantaterfolg bei. Laut Jepsen et al. sind hierbei folgende Aspekte zu beachten: Eine korrekte Implantatpositionierung sowie die Gestaltung der Suprakonstruktion sind wichtig, um zusätzliche Nischen für die Biofilmhafung zu vermeiden, aber auch um das Sondieren sowie eine angemessene Mundhygiene zu ermöglichen. Während der Implantation ist darauf zu achten, dass eine angemessene Menge an keratinisiertem periimplantärem Gewebe vorliegt, um die Mundhygiene zu erleichtern. Zudem ist eine individuelle Risikobewertung, einschließlich systemischer und lokaler Risikofaktoren,

vorzunehmen. Bestehende Risiken sind möglichst zu eliminieren. Ferner sind regelmäßige Kontrollen unerlässlich, hierbei sind die Patienten über korrekte Mundhygiene sowie über ggf. einzutretende Risiken (Periimplantitis) aufzuklären. Das Recall kann nach drei, sechs oder zwölf Monaten erfolgen. Kurze Recallintervalle sollten bei Patienten, die eine erhöhte Anfälligkeit für periimplantäre Erkrankungen und Parodontalerkrankungen aufweisen sowie aufgrund einer bestehenden Vorgeschichte von behandelter aggressiver Parodontitis, in Betracht gezogen werden (98).

Gegenwärtig liegt keine Methode vor, die zu einer vorhersehbaren vollständigen Therapie des Periimplantitisdefektes führt (15). Aufgrund fehlender prospektiver, randomisierter Langzeit-Follow-up-Studien sind zwar viele Ansätze, aber kein Goldstandard-Therapiekonzept beschrieben worden. Es gibt viele Studien mit unterschiedlichen Designs und Materialien, aber die Stichproben sind oft zu klein und die Nachbeobachtungszeiten zu kurz. Daher ist Prävention das wichtigste Instrument, basierend auf einer geeigneten Behandlungsplanung, einem atraumatischen Vorgehen bei der Implantatinsertion und kontinuierlichen Kontrollintervallen (99).

3. Material und Methoden

Ziel der Studie ist der Nachweis der Reosseointegration nach elektrolytischer Reinigung vormals infizierter Implantatoberflächen. Dieser Nachweis kann nur histologisch durchgeführt werden, verständlicherweise nur in einer Tierstudie. Es wurden acht gesunde, extra für die Studie gezüchtete Beagle Hunde inkludiert. Die experimentelle Umsetzung erfolgte an der Universität von Sao Paulo (USP) in der Fakultät für Stomatologie in Ribeirão Preto. Die Studie erhielt ein positives Votum durch die Ethikkommission (CEUA: Comissao de ethica no uso de animals) dieser Universität. Die chirurgischen Eingriffe wurden durch PD. Dr. Dr. Markus Schlee durchgeführt. Alle Hunde wiesen ein intaktes Gebiss auf, ohne allgemeine okklusale Traumata und ohne orale Virus- oder Pilzinfektionen. Anhand klinischer Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Hunde bei guter allgemeiner Gesundheit waren.

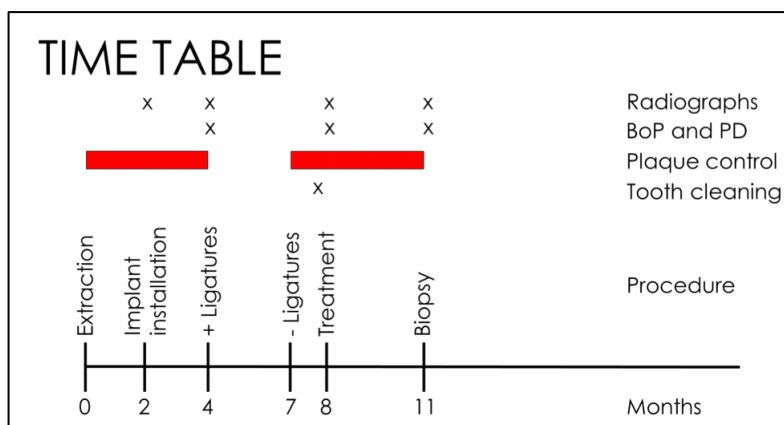


Abbildung 1: „Timetable of the dog study“; Übersicht des Behandlungsablaufs (100, 101)

3.1. Präimplantatorische Maßnahmen

Vor der anstehenden Implantatinserterion wurde zunächst die Extraktion der zweiten, dritten und vierten Unterkieferprämolaren sowie des ersten Unterkiefermolars durchgeführt. Hierzu wurden die Tiere mit Acepromazin 0,1 mg/kg, Tiletamin 2,5 mg/kg und Zolazepam 2,5 mg/kg über eine intravenöse Gabe anästhesiert. Anschließend haben die Hunde Isofluran inhaliert. Während des gesamten operativen Eingriffs wurde den Tieren eine physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert. Das postoperative Vorgehen beinhaltete die intravenöse Gabe von Tramadol cloridrate 4 mg/kg und Meloxicam 0,2 mg/kg zur Analgesie.

Konventionelle zahnärztliche Infiltrationsanästhesie wurde an den entsprechenden chirurgischen Stellen angewandt. Der periorale Bereich wurde durch eine Jodlösung desinfiziert. Ein Tierarzt der USP führte die Intubationsnarkose durch, auch der weitere Eingriff erfolgte unter seiner Aufsicht.

Während der ersten Woche nach erfolgter Extraktion wurde den Hunden das Antibiotikum Stomorgyl® (Metronidazol + Spiramycin) 12,5 mg/kg sieben Tage lang täglich verabreicht. Zudem erfolgte eine subkutane Applikation der beiden Analgetika, Meloxicam 0,1 mg/kg für fünf Tage jeweils einmal pro Tag und Dipirone 25 mg/kg für drei Tage, jeweils zweimal täglich.

Zur Förderung der Wundheilung erhielten die Hunde über 14 Tage weiche Kost. Der Heilungsprozess wurde wöchentlich begutachtet. Zudem wurden zur Entfernung der Plaque die Zähne zweimal wöchentlich mit einer Zahnbürste geputzt.

3.2. Implantation

Zwei Monate nach erfolgter Zahnextraktion folgte die Insertion der entsprechenden Implantate. Hierzu wurden die Hunde zunächst wieder mit Acepromazin 0,1 mg/kg, Tiletamin 2,5 mg/kg und Zolazepam 2,5 mg/kg intravenös anästhesiert und mit Isofluran beatmet. Im Rahmen der chirurgischen Vorgehensweise wurde eine krestale Schnittführung angewandt und der entsprechende Weichgewebslappen aufgeklappt. Die Knochenränder wurden geglättet, um eine adäquate Knochenhöhe an allen Positionen (mesial, distal, bukkal und lingual) sowie eine angemessene Knochendicke auf der bukkalen und lingualen Seite zu erhalten.

Pro Hund wurden acht Implantate, vier pro Quadrant im Unterkiefer, eingesetzt. Bei den verwendeten Implantatsystemen handelt es sich um 16 Implantate Nobel-Active™ (Nobel Biocare) mit einer Länge von 8,5 mm und einem Durchmesser von 3,5 mm. Hiervon wurde jeweils ein Implantat pro Quadrant an der distalsten Stelle platziert. Dieses Implantatsystem weist eine anodisierte Oberfläche (Ti-Unite) auf. Bei den restlichen 48 Implantaten mit einer Länge von 7 mm und einer Breite von 3,3 mm handelte es sich um Bonelevel® Implantate (Straumann). Diese weisen eine sog. sandgestrahlte und geätzte Oberfläche (SLA) auf. Ein weiteres Implantat, das sog. Extraimplantat, wurde nur bei ausreichendem Platzangebot pro Hund eingesetzt, i. d. R. vor dem Foramen mentale. Aufgrund der zu erwartenden Knochendefekte wurde

zwischen den Implantaten ein Abstand von mindestens 6 mm gewählt. Nach Insertion der Implantate entsprechend den Empfehlungen des Herstellers wurden die entsprechenden Gingivaformer plaziert und die Implantate heilten ohne okklusale Belastung offen ein. Die Naht erfolgte mit resorbierbaren Einzelknopfnähten (Polyglycol, Safil Quick, Braun Melsungen). Die Dokumentation der Implantatposition erfolgte mit analogen Röntgenbildern in Rechtwinkeltechnik (Rinn Holder).

Die Implantate wurden nach festgelegten Regeln inseriert: Distalstes Implantat Nobel, alle anterioren Straumann. Die Zuordnung zur Test oder Kontrollseite erfolgte randomisiert (Kouvertverfahren) (Abb. 2 und 3).

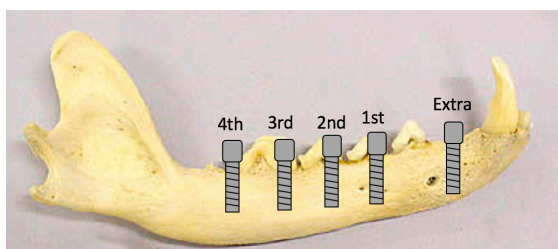


Abbildung 2: rechte Seite: von anterior nach posterior (1st, 2nd, 3rd= Straumann, 4th= Nobel) (1)

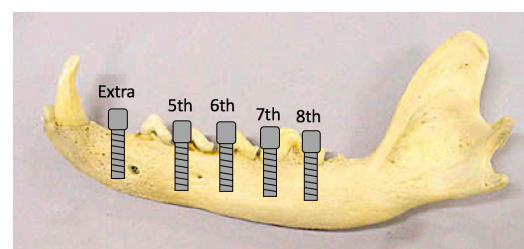


Abbildung 3: linke Seite: von anterior nach posterior (5th, 6th, 7th= Straumann, 8th= Nobel) (102)

Eine Woche nach erfolgter Implantatinserion wurden die Zähne und Implantate mit einer mit Chlorhexidin-Gel beschichteten Zahnbürste zweimal wöchentlich gereinigt.

3.3. Ligatureninsertion

Zwei Monate nach Implantatinserion wurden Baumwollligaturen in den Sulkus der Implantate unterhalb der mukogingivalen Grenze eingefügt, um eine Akkumulation von Bakterien und dadurch eine Periimplantitis herbeizuführen. In einer Studie von Schwarz et. al. konnte gezeigt werden, dass die ligatureninduzierte Periimplantitis bei Hunden Ähnlichkeiten zu einer natürlich vorkommenden Periimplantitis beim Menschen aufweist. (103)

Die Baumwollligaturen wurden alle drei Wochen ausgewechselt und hierbei immer tiefer in den Sulkus eingeschoben. Die Sondierungstiefen sowie die Blutung nach vorsichtiger Sondierung mit entsprechender Parodontalsonde wurden überprüft und dokumentiert. Nachdem ein Knochenverlust von etwa 50 % erreicht wurde, folgte die Entfernung der Ligaturen und die Reinigung der Zähne mit einer Handzahnbürste.

3.4. Periimplantäre Therapie

Die klinischen Untersuchungen (BoP, PD) wurden vier Wochen nach Ligaturentfernung durchgeführt. Blutung auf Sondierung (BoP) wurde mithilfe einer kalibrierten Parodontalsonde (15 UNC/CP-11.5B, Hu-Friedy) unter einem Sondierungsdruck von 0,2 N an sechs Stellen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual und distolingual) gemessen, um den parodontalen Entzündungszustand zu erfassen. Die Taschentiefe (PD) wurde ebenfalls mit einem Sondierungsdruck von 0,2 N an sechs Stellen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual und distolingual) gemessen, sie kennzeichnet die sog. Defektlänge (Abb. 9 und 10). Die Tiere wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren narkotisiert und eine Infiltrationsanästhesie wurde durchgeführt (Ultracain DS forte, Höchst, Deutschland).

Nach krestaler Inzision und entsprechender Lappenbildung wurde unter Anwendung von Küretten das Granulationsgewebe entfernt. Zusätzlich wurde der Abstand zwischen Implantatschulter und Alveolarfortsatz an sechs Stellen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual, lingual und mesiolingual) pro Implantat gemessen. Jedes einzelne Implantat wurde anschließend fotografiert. Mit Hilfe von Rechtwinkeltechnik und der dabei verwendeten Filmhaltern (Rinn Holder) wurden erneut radiologische Aufnahmen angefertigt.

Die Zuordnung zur Test- und Kontrollgruppe erfolgte randomisiert (Kouvertmethode) quadrantenweise. Der ausgeloste Quadrant der Kontrollseite wurde immer zuerst behandelt. Dadurch sollte ausgeschlossen werden, dass die Kontrollseite vom Testverfahren beeinflusst wird.

In der Kontrollgruppe wurden die Implantate zunächst mit einem in Kochsalzlösung (0,9 %, Braun Melsungen, Deutschland) und danach mit einem in Wasserstoffperoxid (H₂O₂) getränkten Wattepellet gereinigt und anschließend mit einer NaCl-Lösung gespült.

In der Testgruppe wurden die Implantate mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren behandelt. Dieses Verfahren basiert auf einen chemisch-elektrolytisch ablaufenden Prozess: Auf das Implantat wurde ein Duschkopf aufgebracht, der manuell mit Fingerdruck in situ gehalten wurde. Ein metallischer

Kontakt lädt das Implantat kathodisch (negativ). Das Steuergerät erzeugt eine Spannung von 5 V. Eine peristaltische Pumpe am Steuergerät pumpt einen Elektrolyten (Kaliumjodid (200 g/l) und Natriumjodid (200 g/l)) über ein Schlauchsystem in den Duschkopf. Dabei fließt es durch eine Anode und benetzt das Implantat vollständig mit einem Flüssigkeitsfilm

Die anliegende Spannung führt zu einer elektrolytischen Spaltung des Wassers, wobei Wasserstoff- und Hydroxidionen entstehen. Die Wasserstoff-Kationen dringen in den Biofilm ein und nehmen ein Elektron unter dem Biofilm auf. Es entsteht Wasserstoff (H_2) der in Form von Bläschen den Biofilm verdrängt (Abb. 4 bis 8). Die Hydroxidionen würden die Lösung alkalisch machen und werden deshalb mit Milchsäure abgepuffert. Sie reagieren mit der Milchsäure (20 g/l), wodurch das Reaktionsprodukt Laktat entsteht.

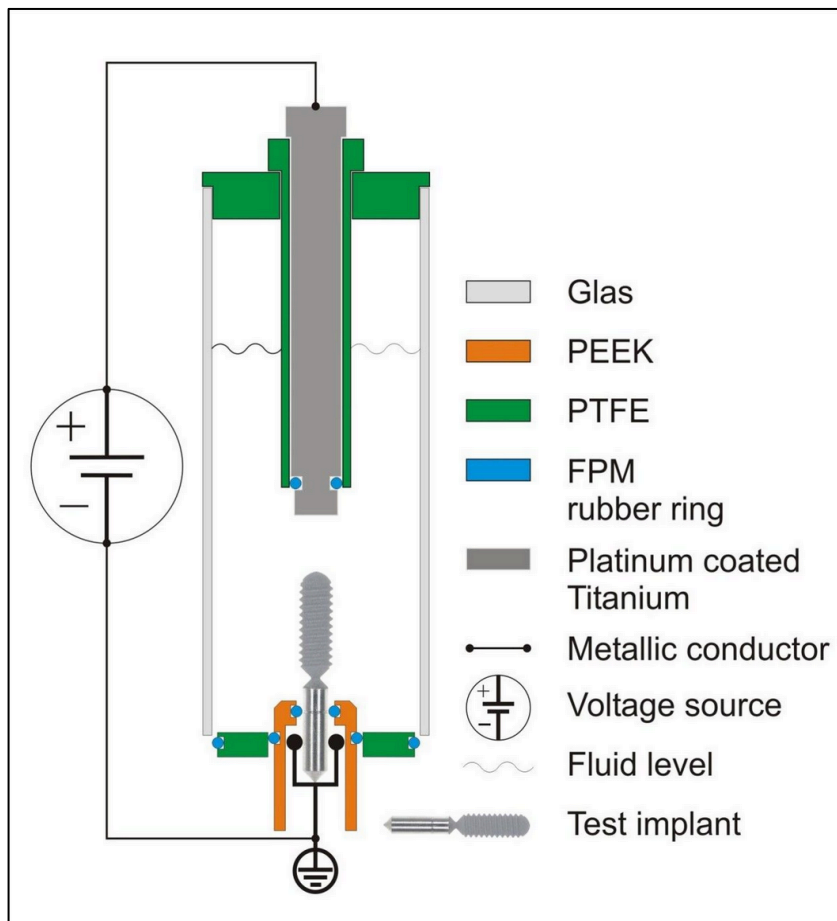


Abbildung 4: „The structure of the electrolytic chamber“; Versuchsaufbau (in vitro): Elektrolytisches Reinigungsverfahren (PEEK= polyetheretherketone, PTFE= polytetrafluorothylene, FPM= fluorine rubber) (18)

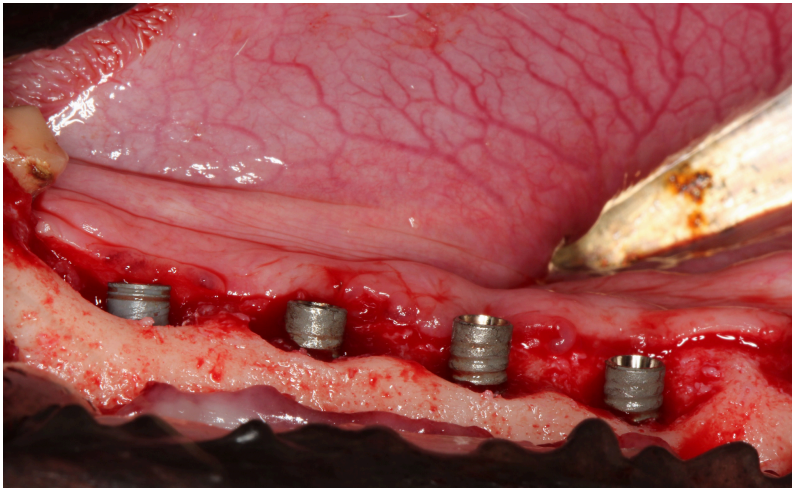


Abbildung 5: „Massive horizontal bone loss results in merging bone defects and massive resorption of the whole ridge“; Insetierte Implantate mit erheblichem horizontalem Knochenabbau (Hund 2) (104)



Abbildung 6: „Electrolytic cleaning with a spray-head“; Elektrolytischer Reinigungsvorgang am Implantat mit entsprechendem Sprühkopf (Hund 1) (104)



Abbildung 7: „Augmented site before collagen membrane was applied“; Augementierter Kieferbereich vor der Applikation der Kollagenmembran (Hund1) (104)



Abbildung 8: Zustand nach dem Nähen (Hund 1) (105)

Die Extraimplantate blieben unbehandelt und dienten als Negativkontrolle. Nach erfolgter Behandlung wurde autologer Knochen mit einem Safescraper (Micros Safescraper, Zantomed, Duisburg, Deutschland) aus der lateralen Mandibel (regio linea obliqua) gewonnen, damit wurde der Defekt augmentiert und mit einer Kollagenmembran (Bio Gide, Geistlich, Wolhusen, Swizerland) abgedeckt (Abb. 7). Der Lappen wurde nach Periostschlitzung und koronaler Mobilisation speicheldicht unter Anwendung von resorbierbarem Nahtmaterial (Polyglykol, Safil Quick, Braun Melsungen) vernäht (Abb.8).

Die ersten sieben auf die Behandlungstherapie folgenden Tage erhielten die Hunde das Antibiotikum Stomorgyl® (Metronidazol + Spiramycin) 12,5 mg/kg. Ergänzend wurden die Analgetika Meloxicam (0,1 mg/kg fünf Tage lang einmal täglich) und Dipirone (25 mg/kg drei Tage lang jeweils zweimal täglich) appliziert. Zur Förderung der Wundheilung erhielten die Hunde über 14 Tage weiche Kost. Der Heilungsprozess wurde wöchentlich begutachtet. Zur Plaqueentfernung wurden die Zähne zweimal wöchentlich mit einer Zahnbürste gereinigt und die Mundhöhle mit CHX gespült.

3.5. Biopsieentnahme

Drei Monate nach periimplantärer Behandlung wurden erneut die klinischen Parameter (Blutung auf Sondierung und Sondierungstiefe) dokumentiert falls die Implantate exponiert waren. Zur Entnahme der histologischen Proben wurden die Hunde durch eine Überdosierung Natriumthiopental (Thiopentax™) eingeschläfert. Mithilfe der Rechtwinkeltechnik unter Verwendung von Filmhaltern wurden radiologische Aufnahmen zur Erfassung des knöchernen Zustandes gemacht. Anschließend wurden die Präparatschnitte angefertigt.

3.6. Histologische Verarbeitung

1. Fixierung:

Die gewonnenen Gewebeproben wurden für sieben Tage in einer 10 %igen Formalin-Lösung mit einem pH-Wert von 7 fixiert. An jedem 2. Tag wurde die Lösung ausgewechselt.

2. Dehydrierung:

Anschließend wurden die Proben in eine Alkohol-Lösung eingelegt und in entsprechend aufsteigenden Alkoholkonzentrationen (70 %, 80 %, 96 % und 100 %) dehydriert. Die Proben wurden für 48 Stunden in den jeweiligen alkoholischen Konzentrationen belassen. Vor jedem Konzentrationswechsel wurden die Proben für vier Stunden geschüttelt.

3. Infiltration:

Die dehydrierten Proben wurden in Polyethylenbehältern, die Epoxidharz (LR White Hard Garde, London, UK) enthalten, eingebettet und für mindestens 12 Stunden bei 4 °C aufbewahrt. Im Anschluss wurden die Proben zuerst unter Vakuum für eine Stunde geschüttelt und dann für weitere 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt. Über einen Zeitraum von 15 Tagen wurde der Harz alle 48 Stunden ausgewechselt.

4. Polymerisierung:

Zur Polymerisation des Harzes wurden die Proben in Teflonformen verteilt und im Backofen bei 60 °C für 12 Stunden aufgewärmt.

Jeder Block wurde mit einer hochpräzisen Diamantscheibe zunächst auf eine Dicke von ca. 100 µm und anschließend mithilfe einer Exakt 400s CS-Schleifvorrichtung (Exakt Apparatebau, Norderstedt, Hamburg, Deutschland) auf ca. 40 µm Enddicke geschliffen. Jede Biopsieeinheit wurde in drei Sägeschnitten, mesial, zentral und distal, geteilt.

Diese histologische Vorgehensweise beruht auf den von Donath und Breuner (1982) beschriebenen Methoden. Die histologischen Proben wurden auf Plastikplatten fixiert und nach der sog. Stevenel`s Blue und Alizarin Red Methode sowie mit Toluidinblau angefärbt. Zunächst wurde ein entsprechender Behälter mit destilliertem Wasser auf 60 °C erwärmt. Die Objektträger wurden mit der Stevenel`s Blue Methode angefärbt und anschließend für 15 min bei 60 °C im Ofen erwärmt. Danach erfolgte das Auswaschen der Präparate mit Wasser und das Anfärben mithilfe der Alizarin Red Methode sowie schließlich das erneute Auswaschen mit Wasser. Die Färbung mit Toluidinblau fand im Anschluss statt. Nachdem Trocknen der Präparate konnten diese unter dem Mikroskop betrachtet werden.

Formel: Stevenel's Blue

Lösung A

Destilliertes Wasser.....100 ml
Methylenblau.....2 g

Lösung B

Destilliertes Wasser.....100 ml
Kaliumpermanganat.....2 g

Die Lösungen wurden separat verdünnt und anschließend unter ständigem Umrühren vermischt.

Formel: Alizarin Red

Destilliertes Wasser.....100 ml
Alizarin.....2 g

Das Alizarinpulver wurde in lauwarmem destilliertem Wasser (45 °C) unter ständigem Rühren aufgelöst. Nachdem die Lösung die entsprechende Raumtemperatur erreicht hatte, wurde der pH-Wert gemessen. Dieser sollte zwischen 4,1 und 4,3 liegen.

Formel: Toluidinblau

Lösung A

Destilliertes Wasser.....800 ml
Toluidinblau.....8 g
Natriumtetraborat..... 8 g

Lösung B

Destilliertes Wasser.....200 ml
Pyronin G.....2 g

Zunächst wurden die beide Lösungen A und B hergestellt. Das Färbeverfahren erfolgte wie folgt:

1. Objektträger mit einer Aceton-Alkohol Lösung 1:1 säubern
2. Objektträger in H₂O₂ (10 %) einlegen
3. Objektträger unter fließendem Wasser abwaschen
4. Toluidinblau auftropfen und 20 min warten
5. Objektträger unter fließendem Wasser abwaschen
6. Aceton-Alkohol Lösung applizieren

3.7. Histomorphometrische Analyse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die histologischen Präparatschnitte im Institut für Allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz unter Anwendung des NanoZoomer 2.0-HT Scanner von Hamamatsu eingescannt. Mithilfe der zugehörigen Software, der sog. NPD.view2 (NanoZoomer Digital Pathology, NDP.view 2.5.19, Hamamatsu Photonics KK, Japan), erfolgte die histomorphometrische Auswertung. Eine exakte Identifikation der Schnitte wurde durch eine adäquate Beschriftung mit folgenden Identifikationsmerkmalen, z.B. #8p3st, lingual, sichergestellt (Abb. 9 bis 12):

Hunde-Nummer	1-8
Implantatnummer	von anterior Richtung posterior (1-4p bezieht sich auf die rechte Kieferseite und 5-8p bezieht sich auf die linke Kieferseite, p kennzeichnet die Position)
Implantattyp	Straumann (s), Nobel (n)
Test- oder Kontrollgruppe	c= Kontrollgruppe, t= Testgruppe
Schnitt	bukkal, zentral oder lingual

Tabelle 2: Beschriftung der Präparate

Auf jedem einzelnen Präparatschnitt ist ein Implantatausschnitt erkennbar. Zur Lokalisation der Implantatposition wurde dieses mit mesial oder distal beschriftet. Zudem wurden folgende Parameter mit Hilfe des NPD.view2 eingezeichnet bzw. ausgemessen (in mm):

GM	gingival margin	Weichgewebslänge
ID	initial insertion depth	Implantatschulter
BC	bone crest	krestaler Knochenanteil
CBC	most crestal bone in contact to implant	krestaler Knochenanteil in Kontakt mit dem Implantat
BD	bone defect	Knochendefekt
DL	defect length	ursprüngliche Defektlänge (zwischen ID und BD)
NBH	new bone height	gewonnene Knochenhöhe nach erfolgter Reosseointegration
IOKD	intraossärer Knochendefekt	verläuft zwischen BC und CBC

Tabelle 3: Histologisch zu bestimmende Parameter

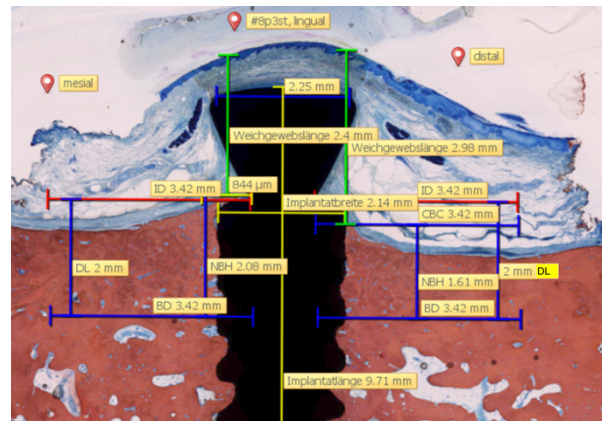
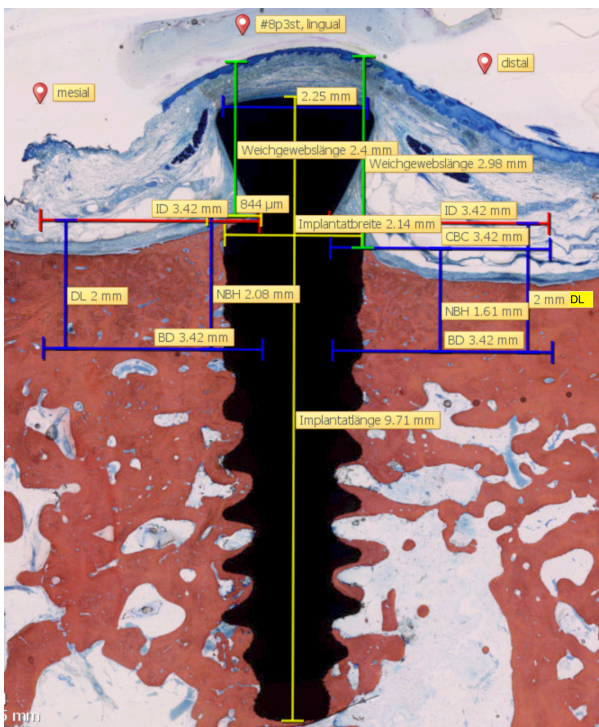


Abbildung 9 und 10: Therapie mit elektrolytischem Reinigungsverfahren: Histomorphometrische Analyse an Präparat #8p3st (lingual) mit Hilfe der Software NDP.view2

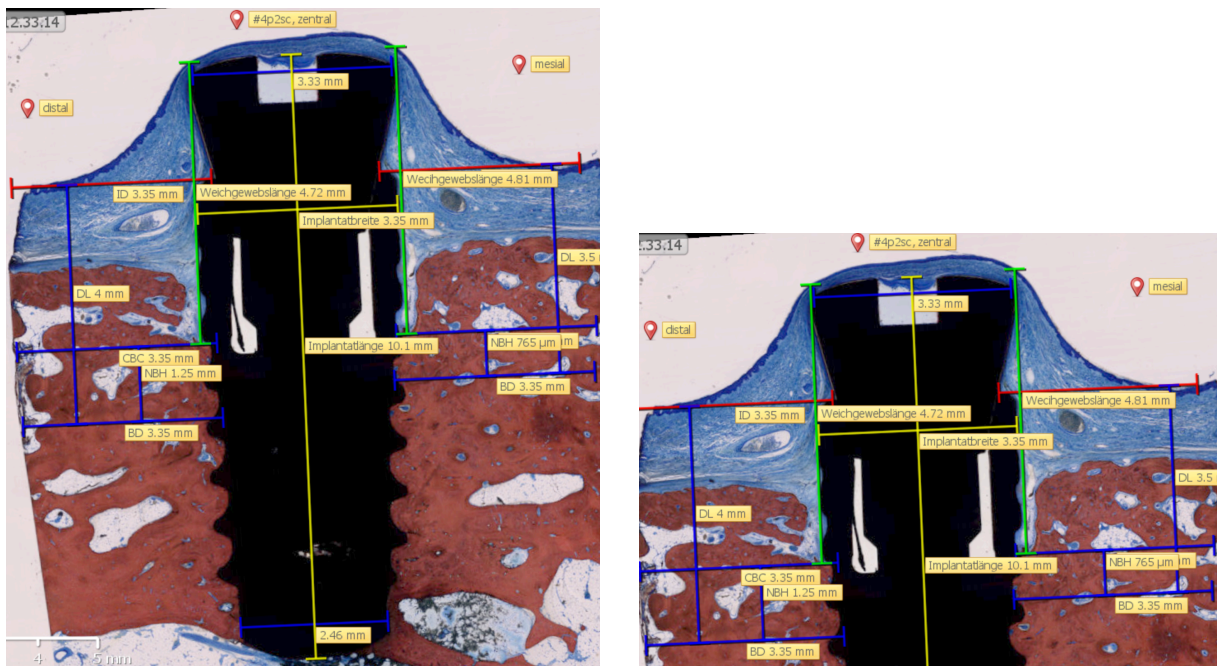


Abbildung 11 und 12: Therapie mit konventionellem Reinigungsverfahren: Histomorphometrische Analyse an Präparat #4p2sc (zentral) mit Hilfe der Software NDP.view2

Die Ermittlung der Ausdehnung des entzündlichen Zellinfiltrates (apical extension of the inflammatory cell infiltrate, AICI) war aufgrund der Schnittdicke nicht möglich. Die Entzündungszellen waren nur teilweise erkennbar.

Von den ursprünglichen 192 Präparaten (ausgenommen die Extraimplantate) lagen 170 zur Auswertung vor, 22 fehlten. Dies liegt daran, dass sieben Implantate nicht inseriert wurden: #1p3sc, #3p5sc, #4p4nc, #5p4nt, #7p3sc, #7p5st, #8p5sc. Ein weiteres Präparat (#3p1st, bukkal) lag nicht vor, möglicherweise ist es verloren gegangen. Demzufolge lagen insgesamt 57 Implantate zu Auswertung vor, aus denen schließlich 170 Präparatschnitte hergestellt wurden. Die Extraimplantate wurden pro Hund jeweils nur einmal bei ausreichendem Platzangebot eingesetzt. Insgesamt wurden sieben Extraimplantate inseriert, zwei Implantate vor dem Foramen mentale, drei an erster Position und zwei an vierter Position. Demzufolge wurden, inklusive der Extraimplantate, insgesamt 64 Implantate bzw. 192 Präparate ausgewertet.

Die auszuwertenden Parameter konnten nicht bei allen Präparaten vollständig ermittelt werden. Gründe hierfür sind unzureichende Darstellung des Ausschnittes sowie zerkratzte Objektträger.

3.8. Datenerfassung und Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die histomorphometrisch ermittelten Werte in Excel-Tabellen erfasst und in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) übertragen.

Die Ergebnisse wurden im SPSS-Programm analysiert und visualisiert. Die Bestimmung der Knochenneubildung (new bone height, NBH) bzw. Reosseointegration wurde jeweils für die mesiale und distale Seite ermittelt. Hierbei wurde die Knochenneubildung (NBH) zum einen von der Implantatschulter ausgehend gemessen und zum anderen unter Berücksichtigung der Remodellierung von 1,5 mm (d. h. von der Implantatschulter ausgehend minus 1,5 mm), da nicht zu erwarten ist, dass die Implantate bis zur Implantatschulter wieder osseointegrieren. Zur Gesamtbeurteilung wurde das arithmetische Mittel (Mean) der erfassten Werte der mesialen und der distalen Seite pro Implantat ermittelt. Die gewonnenen Präparate (pro Implantat bis drei (bukkal, zentral und lingual)) stellten die untersuchten Werte dar. Im Rahmen der Auswertung wurden folgende Aspekte untersucht:

1. Vergleich des konventionellen Reinigungsverfahrens („Kontrollgruppe“) mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren („Testgruppe“) in Bezug auf den Anteil an Knochengewinn (NBH).
2. Vergleich der beiden Implantatsysteme (Straumann und Nobel) in Bezug auf den Knochengewinn (NBH).
3. Vergleich zwischen mesialen, zentralen und lingualen Knochengewinn der Kontroll- und Testgruppe.
4. Auswertung des Knochengewinns (NBH) in Abhängigkeit von der Implantatposition eins bis drei.
5. Auswertung der Reosseointegration an Implantaten mit intraossärem Knochendefekt
6. Vergleich zwischen den unbehandelten (Extraintplantaten) und den behandelten Implantaten (Test- und Kontrollgruppe) in Bezug auf den Knochengewinn (NBH).

Visualisierung:

Um die Messergebnisse zu visualisieren wurden Box-Plots (Abb. 13) angewandt. Das 25 % Quartil kennzeichnet den Punkt, unterhalb dem mindestens 25 % und über dem maximal 75 % der Werte liegen. Das 25 %- und das 75 %-Quartil begrenzen die Box, dazwischen liegen 50 % der beobachteten Werte. In der Mitte der Box wird der Median eingezeichnet. Von den

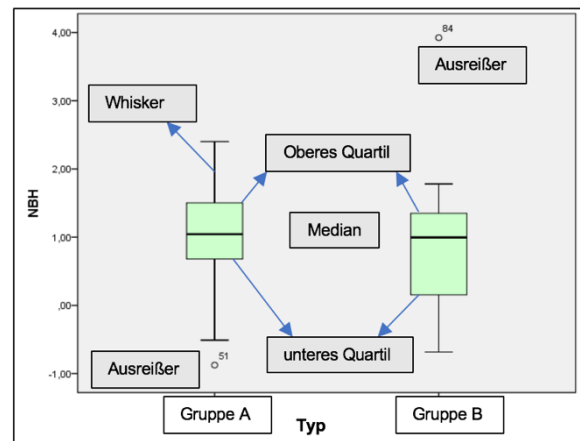


Abbildung 13: Box-Plot und Whisker-Plot

Rändern der Box ausgehend erstrecken sich die Whiskers bis zum Minimum bzw. Maximum. Des Weiteren wird der Mittelwert angegeben, wobei dieser nicht in der Box liegen muss. Die Verteilung ist umso schiefer, je größer der Abstand zwischen Median und Mittelwert ist.

4. Ergebnisse

Aus dem folgenden Säulendiagramm (Abb. 14) und der Tabelle 4 ist die entsprechende Anzahl an Präparaten pro Hund erkennbar. Insgesamt wurden 57 Implantate inseriert (43 Straumann- und 14 Nobelimplantate). Nach der Entnahme der Biopsien wurden die Präparate in mesio-distaler Richtung geschnitten. Wenn möglich wurden drei Präparate hergestellt (bukkal, zentral und lingual). Insgesamt konnten 170 Präparate hergestellt und ausgewertet werden, minimal 18 und maximal 24 Präparate pro Hund.

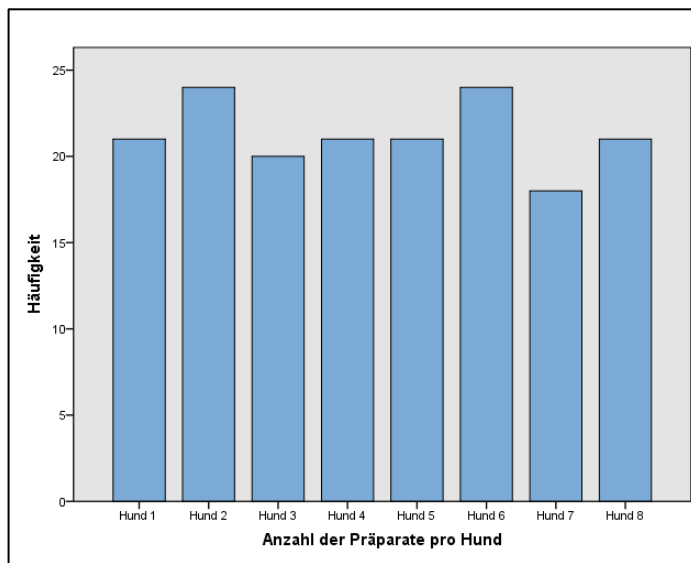


Abbildung 14: Anzahl an Präparaten pro Hund

Hund	Häufigkeit	Prozent
Hund 1	21	12,4
Hund 2	24	14,1
Hund 3	20	11,8
Hund 4	21	12,4
Hund 5	21	12,4
Hund 6	24	14,1
Hund 7	18	10,6
Hund 8	21	12,4
Gesamt	170	100

Tabelle 4: Anzahl an Präparaten pro Hund

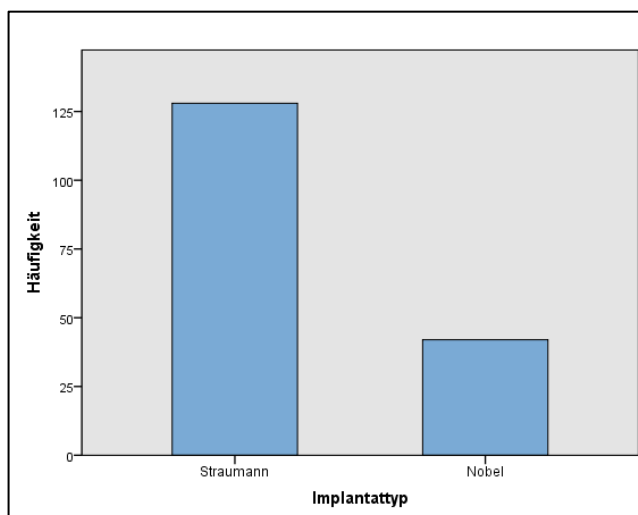


Abbildung 15: Anzahl an Straumann- und Nobel-Implantat-Präparaten

Implantattyp	Häufigkeit	Prozent
Straumann	128	75,3
Nobel	42	24,7
Gesamt	170	100

Tabelle 5: Anzahl an Straumann- und Nobel-Implantat-Präparaten

Die Anzahl der Straumann-Implantat-Präparate ist deutlich höher (128), da im Idealfall pro Hund sechs Straumann-Implantate und zwei Nobel-Implantate eingesetzt werden sollten.

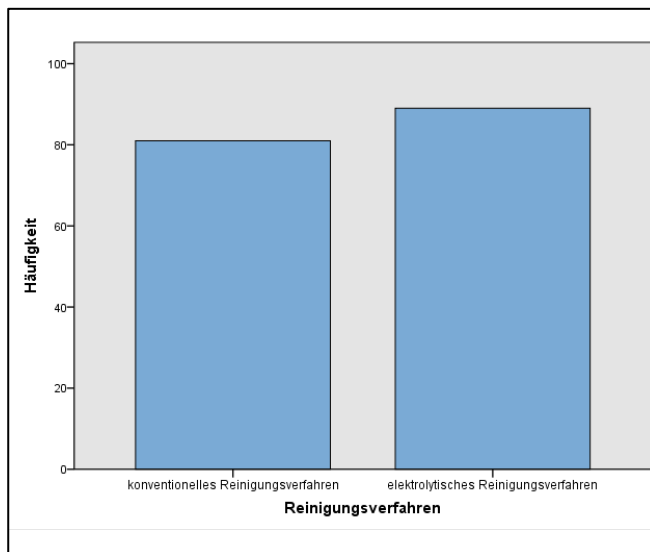


Abbildung 16: Anzahl an Präparaten unter der Reinigung mit konventionellem (Kontrollgruppe) und elektrolytischem Reinigungsverfahren (Testgruppe)

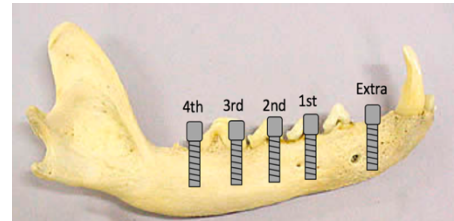


Abbildung 17: Darstellung der inserierten Implantate (1)

Reinigungsverfahren		
	Häufigkeit	Prozent
Konv. Reinigungsv.	81	47,6
Elektrolytisches Reinigungsv.	89	52,4
Gesamt	170	100

Tabelle 6: Anzahl an Präparaten unter der Reinigung mit konventionellem (Kontrollgruppe) und elektrolytischem Reinigungsverfahren (Testgruppe)

81 (47,6 %) der histologischen Präparate sind dem konventionellen Reinigungsverfahren zuzuordnen, während die restlichen 89 (52,4 %) Präparate die Testgruppe (elektrolytisches Reinigungsverfahren) umfassen.

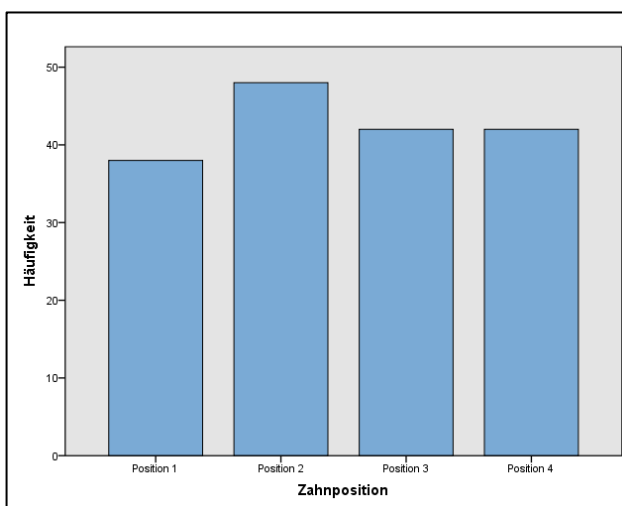


Abbildung 18: Anzahl an Präparaten pro Implantatposition

Implantatposition		
Position	Häufigkeit	Prozent
1	38	22,4
2	48	28,2
3	42	24,7
4	42	24,7
Gesamt	170	100

Tabelle 7: Anzahl an Präparaten pro Implantatposition

Die Abbildung 18 und die Tabelle 7 zeigen die Anzahl der Präparate pro Implantatposition. Die Anordnung der Implantate (von 1 bis 4) für die rechte und linke Kieferseite erfolgt von anterior nach posterior (Abb. 17). Beim distalsten Implantat (Position 4) handelt es sich stets um das Nobel-Implantat, bei den restlichen um Straumann-Implantate.

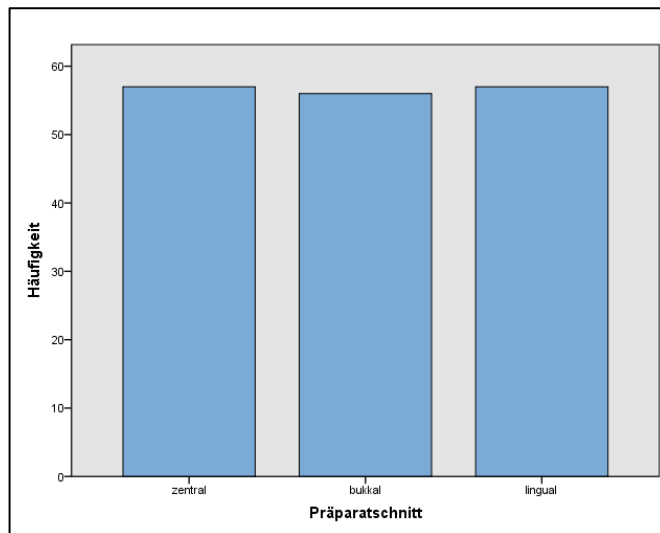


Abbildung 19: Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt

Präparatschnitt		
Präparatschnitt	Häufigkeit	Prozent
zentral	57	33,5
bukkal	56	32,9
lingual	57	33,5
Gesamt	170	100

Tabelle 8: Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt

Das Säulendiagramm (Abb. 19) zeigt die entsprechende Anzahl der Präparate pro Schnittposition. Eine annähernd gleichmäßige Verteilung zwischen den zentralen (33,5 %), bukkalen (32,9 %) und lingualen (33,5 %) Schnittpositionen ist erkennbar.

Von den 57 (7 Nobelimplantate-Testgruppe, 7 Nobelimplantate-Kontrollgruppe, 23 Straumannimplantate-Testgruppe, 20 Straumannimplantate-Kontrollgruppe) exponierten 40 (2 Nobelimplantate-Testgruppe, 2 Nobelimplantate-Kontrollgruppe, 19 Straumannimplantate-Testgruppe, 17 Straumannimplantate-Kontrollgruppe). Somit exponierten während der Wundheilung 40 (70,18 %) von 57 inserierten Implantaten.

4.1. Vergleich der beiden Reinigungsverfahren miteinander

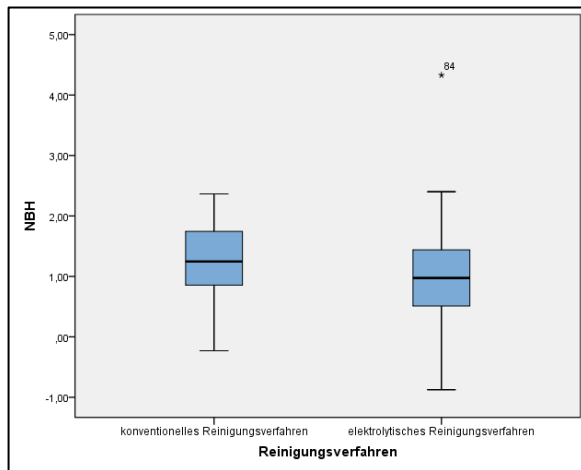


Abbildung 20: Vergleich des konventionellen (Kontrollgruppe) mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren (Testgruppe) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointegration (NBH in mm)

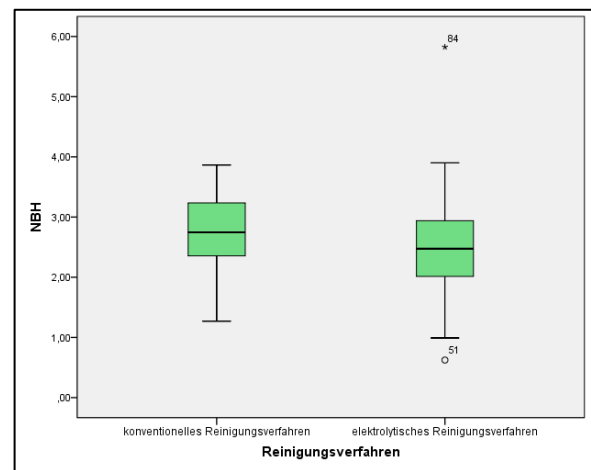


Abbildung 21: Vergleich des konventionellen (Kontrollgruppe) mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren (Testgruppe) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointegration (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 20

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
konventionell (N=80)	1,244	1,246	0,589	2,37	-0,23	1,113	1,375
elektrolytisch (N=89)	0,998	0,974	0,772	4,33	-0,88	0,836	1,161

Tabelle 9 zur Abbildung 20: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Bei dem dargestellten Boxplot wird der Knochengewinn (NBH) in Abhängigkeit von beiden Reinigungsverfahren dargestellt. Beim konventionellen Reinigungsverfahren liegt der Medianwert nicht signifikant höher als beim elektrolytischen Reinigungsverfahren. Die Testgruppe weist eine größere Streuung (Standardabweichung = 0,77) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Standardabweichung = 0,59) sowie einen Ausreißer (*84 mit NBH= 4,33 mm) auf. Bei beiden Vergleichsgruppen sind in einigen Fällen negative Werte zu verzeichnen, die auf Knochenverlust nach erfolgter Therapie hindeuten.

Auswertung von Abbildung 21

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
konventionell (N=80)	2,729	2,746	0,582	3,87	1,27	2,600	2,859
elektrolytisch (N=89)	2,498	2,474	0,771	5,83	0,62	2,336	2,661

Tabelle 10 zur Abbildung 21: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

In Abbildung 21 liegt beim konventionellen Reinigungsverfahren der Medianwert mit 2,75 höher als beim elektrolytischen Reinigungsverfahren mit 2,47. Die Testgruppe weist eine größere Streuung (Standardabweichung = 0,77) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Standardabweichung = 0,58) sowie zwei Ausreißer (*84 mit NBH= 5,83 mm sowie °51 mit NBH= 0,62 mm) auf. Tendenziell war der Knochengewinn (NBH) bei der Kontrollgruppe größer als bei der Testgruppe. Bei beiden Vergleichsgruppen sind im Vergleich zur Abbildung 20 keine negativen Werte erkennbar, somit liegt unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm) kein Knochenverlust nach erfolgter Therapie vor.

4.2. Abhängigkeit der Reosseointegration vom Implantattyp

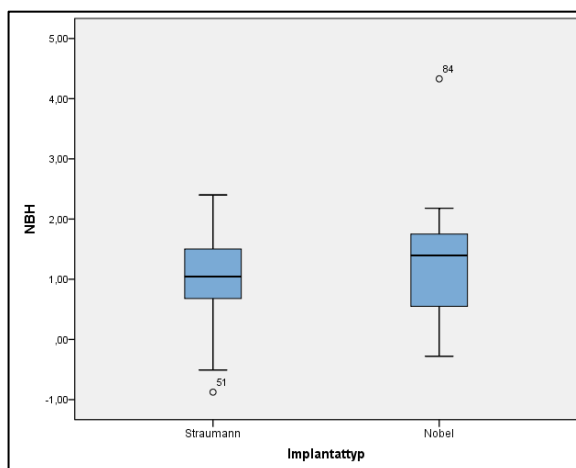


Abbildung 22: Vergleich der beiden Implantatsysteme (Straumann und Nobel) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointegration (NBH in mm)

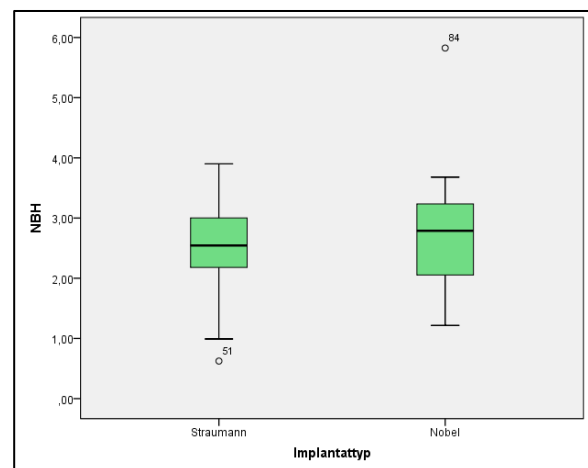


Abbildung 23: Vergleich der beiden Implantatsysteme (Nobel und Straumann) in Bezug auf den Knochengewinn/ Reosseointegration (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 22

Implantattyp	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
Straumann (N=127)	1,061	1,044	0,644	2,40	-0,88	0,948	1,175
Nobel (N=42)	1,276	1,395	0,837	4,33	-0,28	1,015	1,537

Tabelle 11 zur Abbildung 22: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Der Medianwert der Straumann-Implantate liegt bei 1,04 und der der Nobel-Implantate bei 1,40. Der Boxplot der Nobel-Implantate weist im Vergleich zu den Straumann-Implantaten (IQR= 0,84) eine größere Interquartilsbreite (IQR= 1,21) und somit eine größere Streuung der Werte auf. Ein milder Ausreißer (°51 mit NBH= -0,88 mm) liegt bei den Straumann-Implantaten, ein extremer Ausreißer (*84 mit NBH= 4,33 mm) bei den Nobel-Implantaten vor. Die Verteilung bei den Nobel-Implantaten ist linksschief, während die Straumann-Implantate eine rechtsschiefe Verteilung aufweisen. Somit ist hier die Reosseointegration (NBH) der Nobel-Implantate tendenziell größer als die der Straumann-Implantate.

Auswertung von Abbildung 23

Implantattyp	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
Straumann (N=128)	2,561	2,544	0,644	3,90	0,62	2,488	2,674
Nobel (N=42)	2,747	2,789	0,827	5,83	1,22	2,490	3,005

Tabelle 12 zur Abbildung 23: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Der Medianwert der Nobel-Implantate liegt mit 2,79 höher als bei den Straumann-Implantaten mit 2,54. Der Boxplot der Nobel-Implantate weist im Vergleich zu den Straumann-Implantaten (IQR= 0,84) eine größere Interquartilsbreite (IQR= 1,19) und somit eine größere Streuung der Werte auf. Bei den Straumann-Implantaten liegt ein milder Ausreißer (°51 mit NBH= 0,62 mm) vor und ein extremer Ausreißer (*84 mit NBH= 5,83 mm) ist bei den Nobel-Implantaten zu erkennen. Unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm) ist die Reosseointegration (NBH) bei den Nobel-Implantaten tendenziell größer als bei den Straumann-Implantaten.

4.3. Abhängigkeit der Reosseintegration vom Präparatschnitt

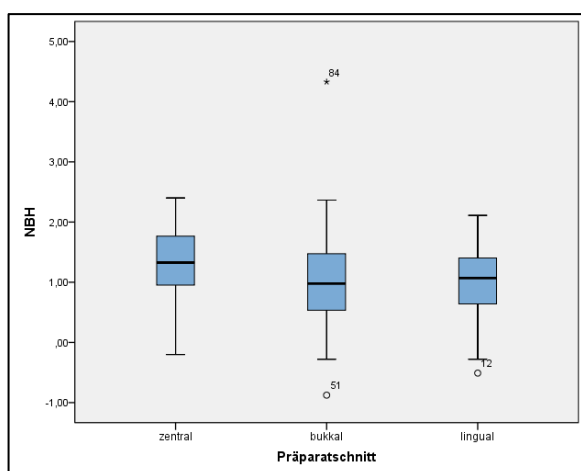


Abbildung 24: Vergleich zwischen bukkalem, zentralem und lingualem Knochengewinn (NBH in mm)

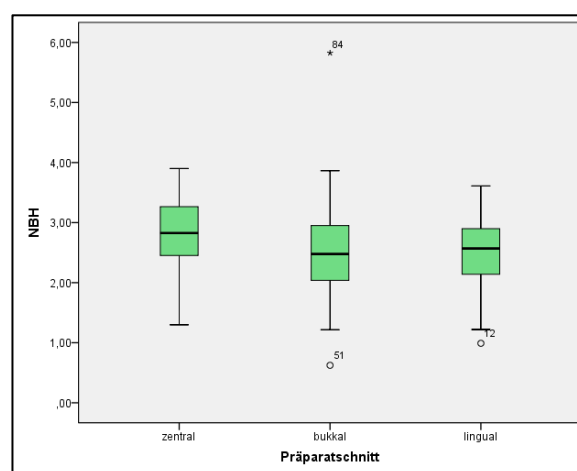


Abbildung 25: Vergleich zwischen bukkalem, zentralem und lingualem Knochengewinn (NBH in mm) unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 24

Präparatschnitt	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
zentral (N=56)	1,295	1,328	0,594	2,40	-0,20	1,136	1,455
bukkal (N=56)	1,030	0,978	0,827	4,33	-0,88	0,808	1,251
lingual (N=57)	1,021	1,070	0,636	2,11	-0,51	0,852	1,190

Tabelle 13 zur Abbildung 24: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Beim Vergleich der drei Schnittpositionen (Abb. 24) ist der Median bei den zentralen Präparaten (1,33) größer als bei den bukkalen (0,98) und lingualem Präparaten (1,07). Der Interquartilbereich (IQR) liegt bei den zentralen (0,82) und lingualem Präparaten (0,87) nah beieinander, während der IQR der bukkalen Präparate 0,95 beträgt. Ausreißer sind bei den bukkalen Präparaten (°51= -0,88 mm; *84= 4,33 mm) sowie bei einem lingualem Präparat (°12= -0,51 mm) zu erkennen. Beim Vergleichen der drei Boxplots ist ersichtlich, dass der Knochengewinn (NBH) bei den zentralen Präparaten am größten ist, gefolgt von der lingualem Schnittposition.

Auswertung von Abbildung 25

Präparatschnitt	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
zentral (N=56)	2,788	2,828	0,591	3,90	1,30	2,630	2,947
bukkal (N=56)	2,523	2,478	0,822	5,83	0,62	2,302	2,743
lingual (N=57)	2,514	2,570	0,630	3,61	0,99	2,347	2,681

Tabelle 14 zur Abbildung 25: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Der Median der zentralen Präparatschnitte liegt bei 2,83. Der Median der bukkalen Präparatschnitte liegt bei 2,48, bei den lingualen liegt der Wert bei 2,57. Der Interquartilbereich (IQR) liegt bei den zentralen (0,82) und lingualen (0,80) Präparaten nah beieinander, während der IQR der bukkalen Präparate 0,93 beträgt. Ausreißer sind bei bukkalen Präparatschnitten ($^{\circ}51 = 0,62 \text{ mm}$; $*84 = 5,83 \text{ mm}$) sowie bei einem lingualen Präparatschnitt ($^{\circ}12 = 0,99 \text{ mm}$) zu erkennen. Beim Vergleich der drei Boxplots ist ersichtlich, dass der Knochengewinn (NBH) tendenziell wie bei Abbildung 24 beim zentralen Präparat am größten ist, gefolgt von der lingualen Schnittposition.

4.4. Abhängigkeit der Reosseointegration von der Implantatposition

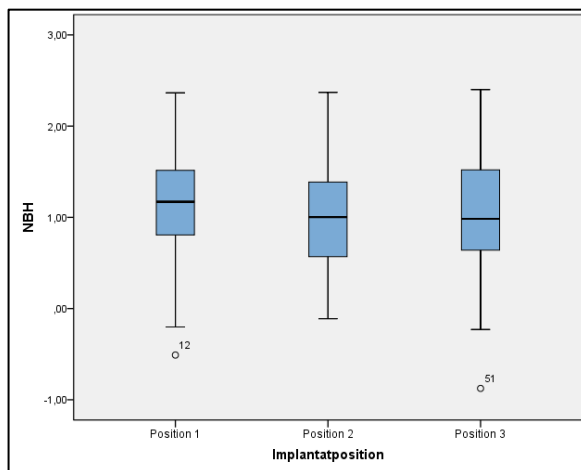


Abbildung 26: Darstellung des Knochengewinns (NBH in mm) in Abhängigkeit von der Implantatposition

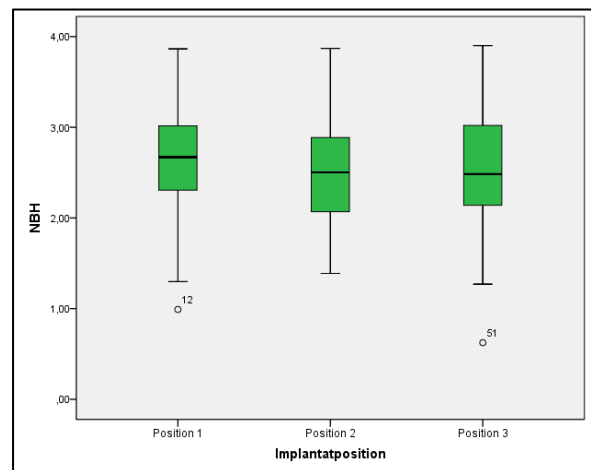


Abbildung 27: Darstellung des Knochengewinns (NBH in mm) in Abhängigkeit von der Implantatposition unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 26

Implantatposition	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Position 1 (N=37)	1,121	1,171	0,672	2,37	-0,51	0,897	1,345
Position 2 (N=48)	1,034	1,003	0,598	2,37	-0,11	0,860	1,208
Position 3 (N=42)	1,040	0,983	0,680	2,40	-0,88	0,828	1,252

Tabelle 15 zur Abbildung 26: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Abbildung 26 zeigt den Knochengewinn (NBH) an den Implantatpositionen 1 bis 3. Hierbei wurde die Position 4 nicht einbezogen, da an dieser Position stets das Nobel-Implantat eingesetzt wurde. Die restlichen Straumann-Implantate (Position 1 bis 3) wurden somit als gleichartige Implantate verglichen. In der Darstellung liegen die Interquartilbereiche (IQR) für die zweite (0,85) und dritte (0,89) Position sowie die Medianwerte (Position 2= 1,00 und Position 3= 0,98) nah beieinander. Der IQR der ersten Position liegt bei 0,77 und der Medianwert ist mit 1,17 am höchsten. Ausreißer sind an Position 1 ($^{\circ}12 = -0,51$ mm) und Position 3 ($^{\circ}51 = -0,88$ mm) zu erkennen.

Auswertung von Abbildung 27

Implantatposition	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
Position 1 (N=37)	2,621	2,671	0,672	3,87	0,99	2,397	2,845
Position 2 (N=48)	2,534	2,503	0,598	3,87	1,39	2,360	2,708
Position 3 (N=42)	2,540	2,483	0,680	3,90	0,62	2,328	2,752

Tabelle 16 zur Abbildung 27: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Die Interquartilbereiche (IQR) für die zweite (0,85) und dritte (0,89) Position sowie die Medianwerte (Position 2= 2,50 und Position 3= 2,48) liegen wie auch in Abbildung 26 nah beieinander. Der IQR der ersten Position liegt bei 0,77 und der Medianwert ist mit 2,67 am höchsten. An Position 1 ist ein Ausreißer ($^{\circ}12 = 0,99$ mm) zu erkennen sowie auch an Position 3 ($^{\circ}51 = 0,62$ mm).

4.5. Abhängigkeit der Reosseintegration von der Implantatexposition

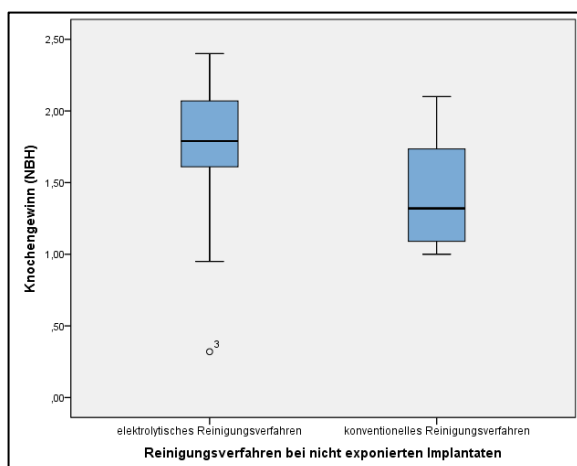


Abbildung 28: Knochengewinn (NBH) bei nicht exponierten Implantaten in Abhängigkeit vom Reinigungsverfahren

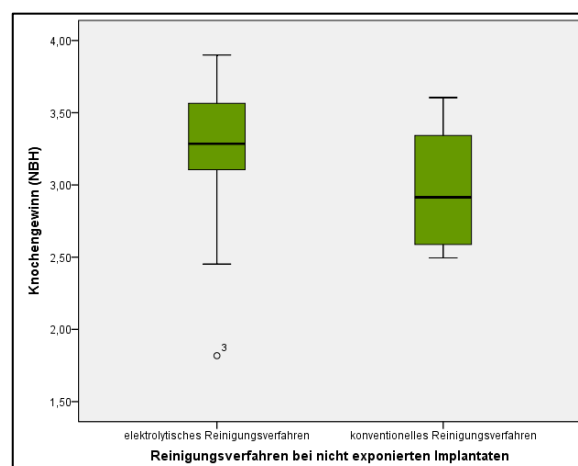


Abbildung 29: Knochengewinn bei nicht exponierten Implantaten in Abhängigkeit vom Reinigungsverfahren unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 28

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
elektrolytisch (N=9)	1,690	1,790	0,674	2,40	0,32	1,172	2,208
konventionell (N=8)	1,424	1,320	0,403	2,10	1,0	1,087	1,761

Tabelle 17 zur Abbildung 28: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Implantate)

Von den insgesamt 57 behandelten Implantaten (30 Testimplantate und 27 Kontrollimplantate) waren lediglich 17 (29,82 %) Implantate nicht exponiert (davon 9 Testimplantate (30 %) und 8 Kontrollimplantate (29,63 %)). In der vorliegenden Abbildung 28 wird der Knochengewinn in Abhängigkeit vom Reinigungsverfahren bei nicht exponierten Implantaten dargestellt, hierbei wurden nur die zentralen Präparate ausgewertet. Der Median der Testgruppe liegt mit 1,79 höher als bei der Kontrollgruppe (1,32). Im Vergleich zur Abbildung 20 und 21 ist die Reosseintegration beim elektrolytischen Reinigungsverfahren tendenziell höher als beim konventionellen.

Auswertung von Abbildung 29

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
elektrolytisch (N=9)	3,188	3,285	0,674	3,90	1,82	2,670	3,706
konventionell (N=8)	2,974	2,915	0,430	3,61	2,50	2,614	3,333

Tabelle 18 zur Abbildung 29: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Implantate)

Unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm) liegt der Median der Testgruppe mit 3,29 höher als bei der Kontrollgruppe mit 2,92.

Im Vergleich zur Abbildung 20 und 21 ist die Reosseointegration bei beiden Abbildungen (Abb. 28 und 29) beim elektrolytischen Reinigungsverfahren tendenziell höher als beim konventionellen Reinigungsverfahren.

4.6. Reosseintegration an Implantaten mit intraossärem Knochendefekt

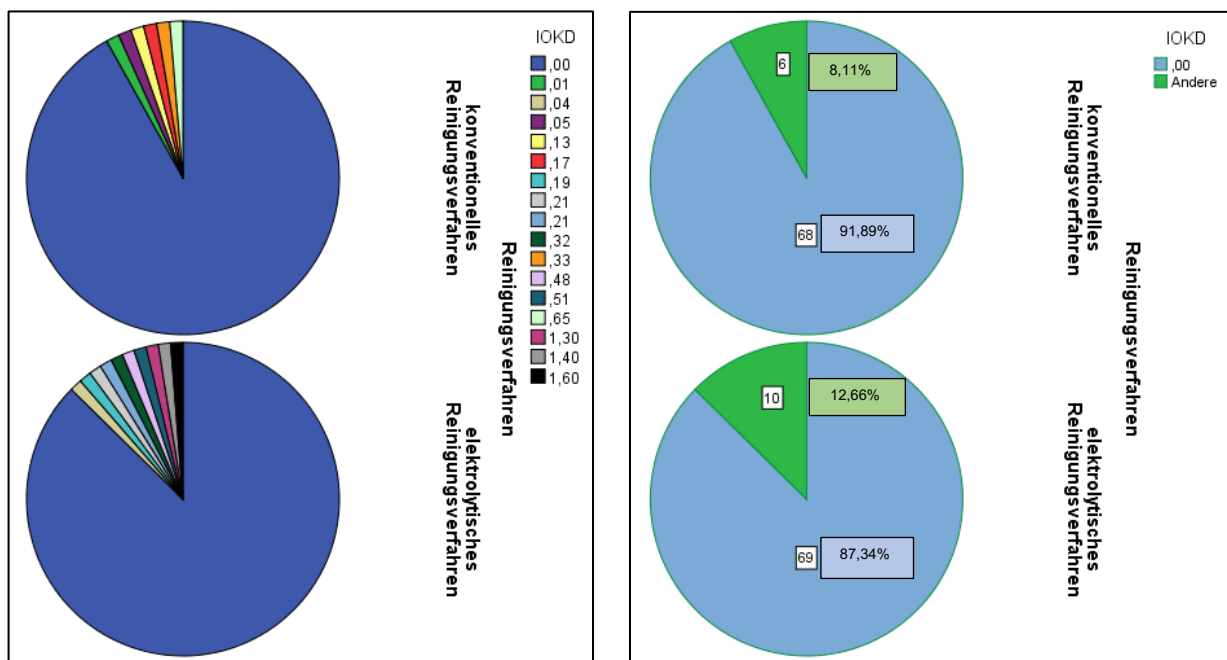


Abbildung 30 und 31: Darstellung der unvollständigen und vollständigen (0,00) Knochenneubildung bzw. Reosseintegration im intraossären Knochendefekt

Auswertung von Abbildung 30 und 31

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
konventionell (N=74)	0,018	0,000	0,087	0,65	0,00	-0,002	0,038
elektrolytisch (N=79)	0,079	0,000	0,287	1,60	0,00	0,015	0,144

Tabelle 19 zur Abbildung 30 und 31: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Bei den dargestellten Kreisdiagrammen wird der Knochengewinn (NBH) an den jeweiligen Präparaten mit intraossärem Knochendefekt dargestellt. Hierbei wurden diejenigen Präparate ausgewertet, die einen einseitigen (mesial oder distal) oder beidseitigen (mesial und distal) intraossären Knochendefekt aufweisen. Als vollständige Defektauffüllung wurden die Implantate gewertet, die eine vollständige Defektauffüllung erreichten. Insgesamt weisen 153 Präparate intraossäre Knochendefekte auf. Bei 16 Präparaten lagen extraossäre Knochendefekte vor und ein Präparat konnte aufgrund der zerkratzten Präparatoberfläche nicht ausgewertet werden.

Beim konventionellen Reinigungsverfahren konnte eine vollständige Reosseintegration des intraossären Defektes bei 68 (91,89 %) Präparaten erreicht

werden und beim elektrolytischen Reinigungsverfahren beträgt der Anteil 69 (87,34 %) der Präparate. In der linken Abbildung (Abb.30) werden die entsprechend gemessenen Werte (in mm) an intraossärem Knochendefekt angegeben: Hierbei konnte beim konventionellen Reinigungsverfahren in 6 Fällen (8,11 %) sowie in 10 Fällen beim elektrolytischen Reinigungsverfahren keine vollständige Reosseointegration des intraossären Defektes erzielt werden.

4.7. Ergebnisse der Extraimplantate

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Extraimplantate dargestellt. Die Extraimplantate blieben unbehandelt und sollten im Idealfall bei ausreichendem Platzangebot vor dem Foramen mentale eingesetzt (jeweils ein Implantat pro Hund) werden. Einige Extraimplantate wurden aufgrund von Platzmangel auch an Position 1 oder 4 eingesetzt. Insgesamt wurden sieben Extraimplantate inseriert.

Anzahl an Präparaten pro Hund		
Hund	Häufigkeit	Prozent
Hund 1	3	14,3
Hund 2	3	14,3
Hund 3	3	14,3
Hund 4	3	14,3
Hund 5	3	14,3
Hund 7	3	14,3
Hund 8	3	14,3
Gesamt	21	100

Tabelle 20: Anzahl an Präparaten pro Hund

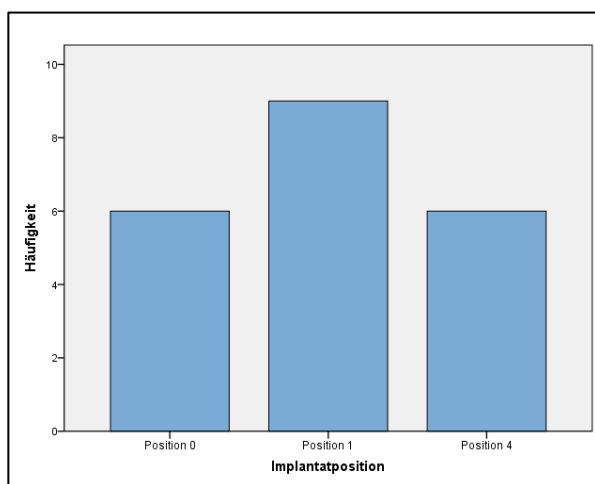


Abbildung 32: Anzahl an Präparaten pro Implantatposition (Position 0= vor dem Foramen mentale)

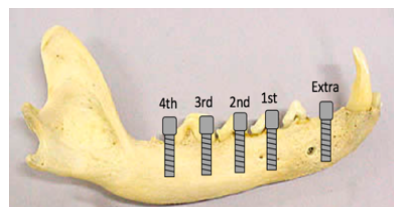


Abbildung 33: Darstellung der inserierten Implantate (1)

Implantatposition		
Position	Häufigkeit	Prozent
0	6	28,6
1	9	42,9
4	6	28,6
Gesamt	21	100

Tabelle 21: Anzahl an Präparaten pro Implantatposition (Position 0= vor dem Foramen mentale)

Anhand des Säulendiagrammes ist die Anzahl an Präparaten pro entsprechender Implantatposition erkennbar. Demzufolge wurden vor dem Foramen mentale (Position 0) zwei Implantate, an Position 1 drei und an Position 4 zwei Implantate inseriert (Abbildung 33).

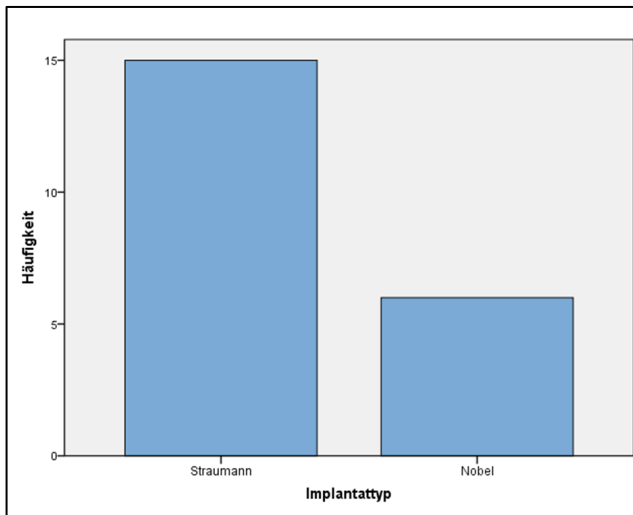


Abbildung 34: Anzahl der Präparate an Straumann- und Nobel-Implantaten

Implantattyp	Häufigkeit	Prozent
Straumann	15	71,4
Nobel	6	28,6
Gesamt	21	100

Tabelle 22: Anzahl der Präparate an Straumann- und Nobel-Implantaten

Bei fünf dieser Implantate handelt es sich um Straumann- und bei zwei um Nobel-Implantate.

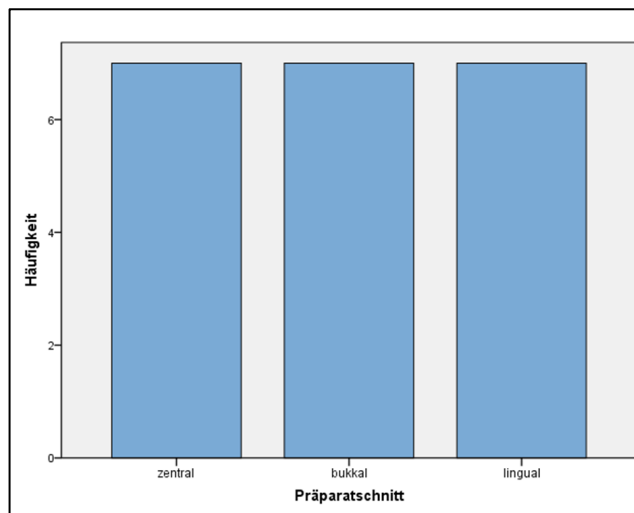


Abbildung 35: Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt

Präparatschnitt		
Präparatschnitt	Häufigkeit	Prozent
zentral	7	33,3
bukkal	7	33,3
lingual	7	33,3
Gesamt	21	100

Tabelle 23: Anzahl an Präparaten pro Präparatschnitt

Die Anzahl der Präparate pro Präparatschnitt weist eine gleichmäßige Verteilung auf (jeweils sieben Präparate pro Präparatschnitt).

4.8. Vergleich zwischen den behandelten (Test- und Kontrollgruppe) und nicht behandelten Implantaten (Extraimplantate)

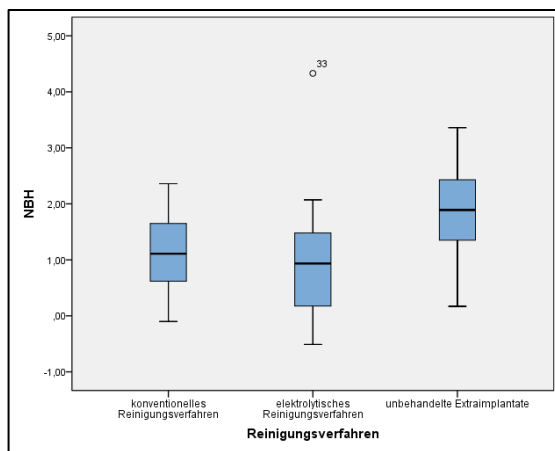


Abbildung 36: Vergleich des Knochengewinns/ Reosseintegration (NBH in mm) bei behandelten (Kontroll- und Testgruppe) und nicht behandelten Extraimplantaten

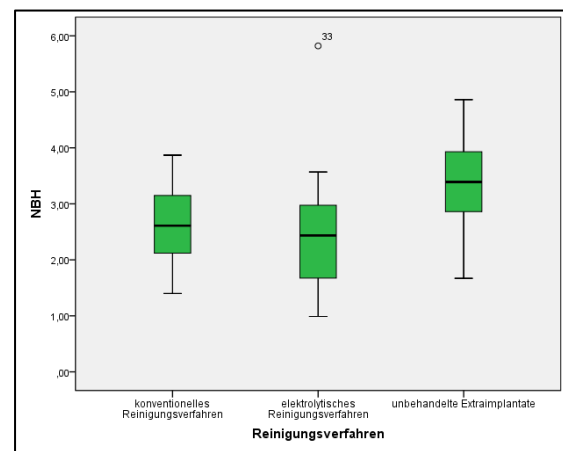


Abbildung 37: Vergleich des Knochengewinns/ Reosseintegration (NBH in mm) bei behandelten (Kontroll- und Testgruppe) und nicht behandelten Extraimplantaten unter Berücksichtigung der Remodellierung (1,5 mm)

Auswertung von Abbildung 36

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
konventionell (N=20)	1,115	1,110	0,646	2,36	-0,10	0,812	1,417
elektrolytisch (N=20)	0,979	0,935	1,102	4,33	-0,51	0,463	1,494
unbehandelt (N=21)	1,812	1,890	0,960	3,36	0,17	1,375	2,249

Tabelle 24 zur Abbildung 36: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Der Median der unbehandelten Implantate weist mit 1,89 den höchsten Wert auf, gefolgt vom Median des konventionellen Reinigungsverfahrens mit 1,11, der Median des elektrolytischen Reinigungsverfahrens beträgt 0,94. Ein extremer Ausreißer ist beim elektrolytischen Reinigungsverfahren ($^{\circ}33= 4,33$ mm) ersichtlic. Beim Vergleich der drei Boxplots ist erkennbar, dass der Knochengewinn (NBH) bei den unbehandelten Implantaten am größten ist, gefolgt von den konventionell gereinigten Implantaten.

Auswertung von Abbildung 37

Reinigungsverfahren	Mittelwert	Medianwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum	Konfidenzintervall 95 %	
						Untergrenze	Obergrenze
konventionell (N=20)	2,616	2,610	0,647	3,87	1,40	2,313	2,919
elektrolytisch (N=20)	2,478	2,435	1,100	5,82	0,99	1,963	2,992
unbehandelt (N=21)	3,360	3,390	0,910	4,86	1,67	2,945	3,774

Tabelle 25 zur Abbildung 37: Deskriptive Statistik (N= Anzahl der Präparate)

Der Median der unbehandelten Implantate weist mit 3,39 den höchsten Wert auf. Der Median des konventionellen Reinigungsverfahrens liegt bei 2,61 und der Median des elektrolytischen Reinigungsverfahrens beträgt 2,44. Ein extremer Ausreißer ist beim elektrolytischen Reinigungsverfahren ($\approx 5,82$ mm) zu erkennen. Beim Vergleich der drei Boxplots ist erkennbar, dass der Knochengewinn (NBH) bei den unbehandelten Implantaten am größten ist, gefolgt von den konventionell gereinigten Implantaten.

Für die Auswertung (Abb. 36 und 37) wurden jeweils zufällig sieben Implantate aus dem konventionellen und elektrolytischen Reinigungsverfahren zufällig ausgewählt.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, experimentellen präklinischen Studie ist es anhand histologischer Auswertungen zu prüfen, ob das beschriebene elektrolytische Verfahren zu einer vollständigen Reosseointegration führen kann. Dabei wurden verschiedene Aspekte (Reinigungsverfahren, Implantattyp, Präparatschnitt, Implantatposition, intraossärer Knochendefekt und Implantatexposition) ausgewertet. Es wurden 170 histologische Präparate aus 57 Implantaten hergestellt. Diese Implantate waren zuvor mit konventionellem oder elektrolytischem Verfahren gereinigt worden. Die Auswahl erfolgte randomisiert. Zudem blieben 7 Implantate unbehandelt, aus denen 21 Präparate hergestellt worden.

Die Daten dieser Arbeit sind angesichts der Schwächen in der Methodik kritisch anzusehen. Reosseointegration kann nur histologisch gemessen werden. Aus verständlichen Gründen ist eine klinische, randomisierte und kontrollierte Arbeit nicht möglich. Solche Daten können bestenfalls präklinisch erhoben werden. Im Tiermodell auf das zufällige Auftreten einer Periimplantitis zu warten ist ablauftechnisch nicht möglich. Der Knochenabbau und die in Folge dessen auftretende Infektion wird ausgelöst, in dem man Baumwollfäden in den Sulcus stopft. Es ist unklar, ob die dadurch ausgelöste Entzündung durch die Akkumulation von Bakterien oder in Folge einer Fremdkörperreaktion ausgelöst wird. Möglicherweise unterscheidet sich also die Ätiologie und Pathogenese der Entzündung an den Implantaten bei den Hunden von einer klinisch auftretenden Periimplantitis. Diese wird ja durch eine genetisch beeinflusste unangemessene Wirtsreaktion auf eine bakterielle Belastung ausgelöst. Wenn es sich aber um eine unterschiedliche Entität handelt, kann sich möglicherweise eine Therapie klinisch von den Ergebnissen einer Tierstudie unterscheiden.

Kompliziert wird dies durch die Tatsache, dass eine Reosseointegration nach Reinigung und Augmentation untersucht werden sollte. Eine erfolgreiche Augmentation erfordert, dass das Augmentat steril, in Ruhe, ohne mechanische Störung, am besten unter einem geschlossenen Lappen einheilen und in Knochen transformieren kann. Dadurch, dass die Hunde mit Vorliebe auf den frischen Wunden kauten kam es zu einer unangemessen hohen Expositionsrate und dadurch zu einem kompromittierten Ergebnis. Dies wurde durch die Defektanatomie kompliziert.

Entgegen den Arbeiten anderer Autoren (103, 106) traten in der vorliegenden Studie vor allem konfluierende extraalveoläre Knochendefekte auf. Diese hatten zwar einen intraossären Anteil, waren aber schwierig zu augmentieren. Dies könnte darauf hindeuten, dass in der vorliegenden Studie die Ligaturen länger, als in anderen Studien belassen wurden. Dies könnte sich ungünstig auf die Frage der Augmentierbarkeit ausgewirkt haben.

Wegen der hohen Anzahl von Expositionen konnte keine explorative und schließende Statistik durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden nur in einer deskriptiven Statistikübersicht dargestellt und müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Das in dieser Studie angewandte Verfahren unterscheidet sich von dem später angewandten durch andere Spannungen und einen anderen Elektrolyten. In dieser präklinischen Studie wurde ein Gemisch aus Natrium- und Kaliumjodid angewandt. Klinisch wurden und werden gepufferte Natriumformiatlösungen verwendet. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich also nicht mit später durchgeführten klinischen Arbeiten vergleichen.

Vergleicht man den Knochengewinn an allen Implantaten nach beiden Reinigungsmethoden (konventionelle und elektrolytische Reinigung) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden, mit tendenziell besseren Ergebnissen für das konventionelle Reinigungsverfahren. Untersucht man jedoch die nicht exponierten Implantate, so weist das elektrolytische Reinigungsverfahren eine höhere Reosseointegration auf.

Die Reosseointegration bei den Nobel-Implantaten ist größer als bei den Straumann-Implantaten. Beim Vergleich der drei Präparatschnitte (bukkal, zentral und lingual) ist der Knochengewinn bei den zentralen Präparaten am größten, gefolgt von der lingualen Schnittposition. Beim konventionellen Reinigungsverfahren konnte eine vollständige Reosseointegration des intraossären Defektes bei 68 (91,89 %) Präparaten erreicht werden, beim elektrolytischen Reinigungsverfahren beträgt der Anteil 69 (87,34 %) der Präparate.

Vergleicht man die beiden Reinigungsverfahren mit den unbehandelten Implantaten, war der Mittelwert der erzielten Reosseointegration bei den unbehandelten Implantaten am größten. Kritisch bei dieser Auswertung muss gesehen werden, dass

für diesen Vergleich aus den Test- und Kontrollimplantaten jeweils sieben Implantate randomisiert ausgesucht wurden. Es wurde nicht unterschieden, ob das exponierte oder nicht exponierte Implantate waren. Dennoch ist dieses Ergebnis bemerkenswert, den es könnte als Hinweis gedeutet werden, dass das Tiermodell sich fundamental von einer klinisch auftretenden Periimplantitis unterscheidet. Lediglich die Entfernung der Ligaturen löst eine vergleichbare Regeneration des Knochens aus, wie ein behandeltes Implantat.

5.1. Diskussion der Methoden

Eine starke Druckerwendung zur Überprüfung der Blutung auf Sondierung (BoP) kann zur Verletzung des Sulkusbodens führen und somit eine Blutung auslösen. Bei korrekter Messung wäre eine positive Blutung als Pathologie anzusehen. Somit stellt der BoP einen techniksensitiven Wert dar, der mit der gebotenen Vorsicht zu interpretieren ist. Die Taschentiefe (PD) wurde von der Implantatschulter bis zum Sulkusboden ausgemessen und kennzeichnet die Defektlänge (DL). Abweichungen der Werte können insbesondere durch Fehlstellung der Sonde bzw. im Anstellwinkel sowie durch den angewandten Druck auftreten. Die Sonde ist bei der Messung parallel zum Implantat auszurichten und eine Druckerwendung von höchstens 0,2 N ist umzusetzen.

Die histomorphometrische Auswertung des Knochengewinns (NBH) erfolgte mit Hilfe der sog. NPD.view2-Software (NanoZoomer Digital Pathology, NDP.view 2.5.19, Hamamatsu Photonics KK, Japan). Hierbei wurden die ermittelten Werte der Defektlänge (DL) und die Messlängen (Knochengewinn (NBH), intraossärer Knochendefekt (IOKD) und Weichgewebslänge (GM)) sowie die entsprechenden Messpunkte (Implantatschulter (ID), krestaler Knochenanteil (BC), krestaler Knochenanteil in Kontakt mit dem Implantat (CBC) und Knochendefekt (BD)) bei 40-facher Vergrößerung im Programm manuell angezeichnet. Die Messgeraden sollten hierbei parallel zum Implantat verlaufen. Abweichungen der Werte können beim Einzeichnen der Messgeraden auftreten und somit zu Messabweichungen führen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Erstmalig wurde der Begriff der **Osseointegration** von Brånemark verwendet. Die Osseointegration kennzeichnet eine direkte Verbindung zwischen der Titanoberfläche des Implantates und dem Knochengewebe (107). Während die Osseointegration unmittelbar nach Implantatinsertion angestrebt wird, kennzeichnet die **Reosseointegration** die erneute Knochenneubildung nach vorausgegangenem Knochenverlust z. B. infolge einer Periimplantitis. Nach erfolgter Periimplantitistherapie wird demzufolge eine Reosseointegration angestrebt. In zahlreichen Studien wird von einer erreichten Reosseointegration nach Periimplantitistherapie berichtet, jedoch lassen sich gegenwärtig exaktere einheitliche prozentuale Angaben zu den tatsächlich gewonnenen Knochenanteilen nicht hinreichend sicher machen (108). Auch ist offen, ab wann man von einer Reosseointegration bzw. von einer vollständigen Reosseointegration sprechen kann. Vor diesem Hintergrund lässt sich ein Therapieerfolg nicht eindeutig bemessen, was dazu führt, dass die entsprechenden Studien nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können. Subramani et al. stellen in ihrem Review fest, dass eine Reosseointegration auf ehemals kontaminierten Implantatoberflächen zwar möglich ist, aber insbesondere von der Oberflächenbeschaffenheit der Implantate und der Art der Augmentationsmaterialien sowie von der Dekontaminationsmethode abhängig ist. Die alleinige Oberflächenbehandlung scheint nicht zur Reosseointegration zu führen. Dennoch sollten neben den regenerativen chirurgischen Verfahren auch mechanische und chirurgische Dekontaminationstechniken angewandt werden, um eine optimale Reosseointegration zu erreichen (109). Zudem ist zu bedenken, dass Knochenumbauprozesse in den ersten Wochen nach Anbringen des Abutments häufig zu einem marginalen Knochenverlust führen, der nicht als Periimplantitis angesehen werden kann. Dies führt zu der Empfehlung, nach dem Einsetzen der Suprastruktur eine Röntgenaufnahme zu machen und diese als Grundlage für eine zukünftige Beurteilung des periimplantären Knochenverlustes zu betrachten (99).

Es ist anzumerken, dass der **Heilungsprozess** von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Zellmigration und Zellausdifferenzierung, beeinflusst wird. Dies kann eine direkte Analyse der biologischen Möglichkeit einer Reosseointegration auf zuvor kontaminierter Implantatoberfläche verhindern (110).

Bei der Entscheidung, an welcher **Tierart** die Versuche stattfinden sollen, sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: einfache Handhabung und Pflege sowie Resistenz gegen Infektionen und Krankheiten, biologische Merkmale analog zum Menschen, Toleranz gegenüber chirurgischen Eingriffen, adäquate Einrichtung und Hilfspersonal. Darüber hinaus sollte, wenn die Ergebnisse später auf die menschliche Situation übertragen werden, die Lebensdauer der gewählten Tierart für die Dauer der Studie geeignet sein. Insbesondere für Studien zur Untersuchung der Knochen-Implantat-Interaktion ist das Verständnis der artspezifischen Knocheneigenschaften, wie z. B. Knochenstruktur und -zusammensetzung, bedeutend (111). Der Hund ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien eine der am häufigsten verwendeten Großtierarten für die Forschung im Bereich des Bewegungsapparates und der Zahnmedizin (111). Experimentelle Studien an Hunden haben sich in der Implantologie etabliert, da die Hunde als repräsentative Modelle dienen können (103, 112). Für zahnärztliche Studien werden dabei am häufigsten Beagles eingesetzt, wahrscheinlich wegen ihrer Pflegeleichtigkeit und adäquaten Größe sowie ihres sanftmütigen Charakters (25). In einer Studie von Aerssens et al. zur Untersuchung der Unterschiede in der Knochenzusammensetzung, -dichte und -qualität, wird festgestellt, dass die größte Ähnlichkeit in der Knochenzusammensetzung zwischen Hund und Mensch besteht (113). Schwarz et al. postulieren in ihrer Studie, dass die ligatureninduzierten periimplantären Knochendefekte bei Hunden den natürlich vorkommenden Läsionen beim Menschen ähnlich zu sein scheinen. Dabei ist festzustellen, dass sowohl bei Menschen, als auch bei Hunden die Klasse Ie am meisten auftritt. (103). Madi et al. haben in ihrer Studie drei Muster des **Knochendefektes** bei Periimplantitis beobachtet: dargestellt als intraossären Knochendefekt (Klasse I) und zirkulären intraalveolären Defekt mit supraalveolärem Knochenverlust (Klasse II) sowie zirkulären intraalveolären Defekt mit supraalveolärer Knochenresorption und bukkaler Dehiszenz (Klasse III) (114). Der Erfolg der Reosseointegration ist abhängig von der Größe der Defektmorphologie: Cortellini et al. zeigten, dass, je größer die Anzahl der Wände ist, die den Defekt umfassen, desto größer ist der Knochengewinn (115-117). Ein Hundeknochen weist, trotz Ähnlichkeiten in der organischen Zusammensetzung, eine signifikant höhere Mineraliendichte als menschlicher Knochen auf (118). Auch ist der Knochenumbau im Unterkiefer des Hundes doppelt so hoch wie in seinem Oberkiefer (51 % pro Jahr gegenüber 25,5 % pro Jahr), er bleibt mit dem Tieralter erhöht (119).

Gegenwertig gibt es keine Spezies die die Anforderungen an ein ideales Versuchstier erfüllt, aber das Verständnis der Unterschiede in den makroskopischen sowie mikroskopischen und den entsprechenden Knocheneigenschaften wird wahrscheinlich die Auswahl der Tierart und die Interpretation der Ergebnisse verbessern (111). Versuchstiere werden zwar häufig in der medizinischen und zahnmedizinischen Forschung verwendet, dennoch kann der tatsächliche Nutzen medizinischer Interventionen letztlich nur in Humanstudien, z. B. durch randomisierte, kontrollierte Studien, ermittelt werden (120).

Eine Extrapolation der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen auf die klinische Situation des **Menschen** ist mit Vorsicht zu betrachten. Hierbei sei anzumerken, dass sich die Defekte im Tierversuch von der natürlich vorkommenden Periimplantitis und ihren Defekten am Menschen unterscheiden, wodurch die Therapieergebnisse beeinflusst werden (121). Martins et al. haben in ihrer Untersuchung festgestellt, dass die Ligaturen als Fremdkörper im periimplantären Sulkus wirken und somit das Fortschreiten der Erkrankung beim Menschen nicht nachahmen (122). Demzufolge ist die in Tiermodellen induzierte Pathogenese möglicherweise nicht mit der bei natürlich vorkommenden menschlichen Krankheiten vergleichbar. Es gibt immer eine Wissenslücke bei der Umsetzung von Ergebnissen aus der Tierforschung in die Behandlung menschlicher Krankheiten. Um die Rolle von Tierversuchen für das Verständnis von menschlichen Krankheiten und deren Behandlung zu rechtfertigen, kann es nützlich sein, Ergebnisse aus Tierversuchen mit denen aus Humanstudien zu vergleichen (120, 123). Faggion et al. zeigen in ihrem Review zur Untersuchung der Behandlungsauswirkungen in Tier- und Humanstudien, dass bei Tierstudien zu Periimplantitisinfektionen die jeweilige Behandlung im Durchschnitt größere Auswirkungen hat als bei Humanstudien, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist. In der Nachbeobachtung wurde der Unterschied zwischen den Auswirkungen der Behandlung in Tier- und Humanstudien größer (120).

Des Weiteren ist zu bedenken, dass die in Hunden bzw. in Tieren inserierten Implantate Abstoßungsreaktionen auslösen können, wodurch der Entzündungsvorgang verstärkt wird und somit eine adäquate Einheilung verhindert wird. In der vorliegenden Untersuchung sind bei der Implantatinsertion Komplikationen aufgetreten: Es kam zur Hyperplasie und Pseudotaschenbildung sowie zu starker

Blutung, wodurch eine Implantation erschwert bzw. verhindert wurde. Zudem muss bedacht werden, dass die Hunde auf den Operationsgebieten kauen, was zu einer **Exposition** der inserierten Implantate führte. Nur 17 von 57 nach der Therapie und Augmentation der inserierten Implantaten weisen keine Exposition auf. Das kompromittiert die Ergebnisse der Augmentationen und macht eine sinnvolle Auswertung der Ergebnisse unmöglich. Es musste deshalb auf deskriptive Statistiken ausgewichen werden. So zeigte sich, dass das elektrolytische im Vergleich zum konventionellen Reinigungsverfahren bei den nicht exponierten Implantaten zu einem höheren Knochengewinn geführt hat, während bei den exponierten Implantaten ein statistisch nicht signifikanter höherer Knochengewinn bei der konventionellen Reinigung auftrat. Bei den nicht exponierten Implantaten konnte durch das elektrolytische Reinigungsverfahren eine komplette Reosseointegration erreicht werden (siehe Abb. 43).



Abbildung 38: Histologische (#4p2sc, zentral) Darstellung nach erfolgter konventioneller Reinigung (Pfeile kennzeichnen den ursprünglichen Verlauf des Knochendefektes)

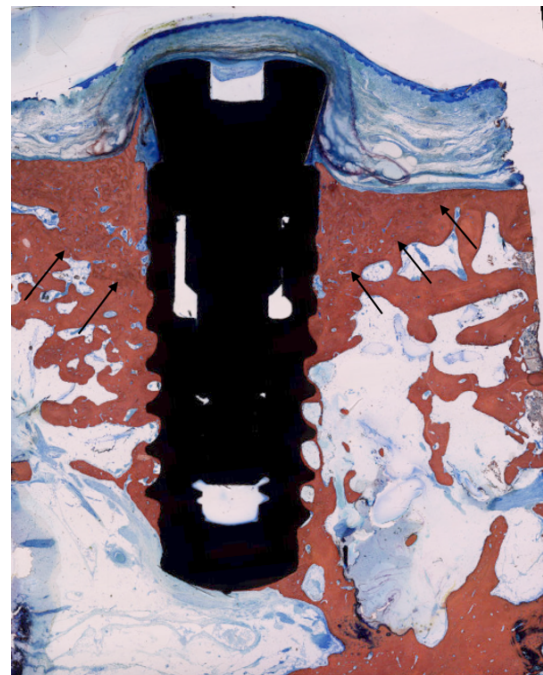


Abbildung 39: Histologische (#8p3st, zentral) Darstellung nach erfolgter elektrolytischer Reinigung, (Pfeile kennzeichnen den ursprünglichen Verlauf des Knochendefektes)

Ein stabiles und gesundes Weichgewebe ist eine essentielle Voraussetzung für ein reizloses Implantatüberleben und dient nicht nur der ästhetischen Wiedergabe (124). Gegenwärtig wird diskutiert, ob das keratinisierte periimplantäre Gewebe die Prävention von Mukositis und Periimplantitis beeinflusst. Harder et al. stellen anhand

konischer Implantate fest, dass in Anbetracht der Implantat-Abutment-Verbindung nach Besiedlung des Mikropaltes durch Mikroorganismen, eine signifikante Endotoxinpenetration zu beobachten ist. Dieses Phänomen bezeichnet man als **Microleakage**. Die Endotoxinpenetration im periimplantären Sulkus führt schließlich zu einer periimplantären Entzündung (125, 126). Zipprich et al. haben in ihrer Untersuchung festgestellt, dass konische Implantat-Abutment-Verbindungen im Vergleich zu flachen nach dynamischer Belastung eine erhöhte Microleakage aufweisen (127).

Beim Vergleich der beiden Reinigungsverfahren mit den unbehandelten Extraimplantaten zeigt sich ein höherer Knochengewinn bei den unbehandelten Implantaten, gefolgt von den konventionell behandelten Implantaten. Aufgrund der geringen Anzahl an Extraimplantaten (N= 7) ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses durch weitere Studien zu überprüfen. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind eher auf die unterschiedlichen Einflüsse (Abstoßungsreaktionen, das Kauen auf den Implantaten, Defektmorphologien,...) zurückzuführen. Dies wirft die Frage auf, inwieweit Hundestudien zur Periimplantitis mit der menschlichen Periimplantitis tatsächlich zu vergleichen sind.

Während bei der Implantatinsertion beim Menschen zwischen den Implantaten i. d. R. ein **Abstand** von 3 mm gewählt wird, wurde in der vorliegenden Studie ein Abstand von 6 mm ausgewählt. Dennoch verschmolzen die Defekte ineinander, was ein Hinweis darauf sein kann, dass sich die ligatureninduzierte Periimplantitis beim Hund anders verhält als beim Menschen. Für zukünftige Untersuchungen an Versuchshunden sind daher weniger als vier Implantate pro Kieferseite zu empfehlen. Durch die Vergrößerung des Abstandes zwischen dem Kontaktpunkt der Kronen und krestalem Knochenniveau zeigt sich ein negativer Effekt auf das marginale Weichgewebe, v. a. auf den Erhalt der Papille (128).

Inwieweit Unterschiede zwischen dem Ligatureninduzierten Knochenverlust und dem chronischen Prozess bei der klinischen Periimplantitis bestehen, bedarf weiterer Untersuchungen (129). Individuelle Faktoren sind zu betrachten, die schließlich einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben können (15). Arnhart et. al haben in ihrer klinischen Studie festgestellt, dass eine signifikante Wechselwirkung zwischen der **Implantatstelle** und dem Knochenverlust besteht. Zudem zeigen die im anterioren

Bereich inserierten Implantate eine höhere Knochenresorption im Vergleich zu den im posterioren Bereich befindlichen Implantaten (130).

Bei den Nobel-Active™-Implantaten (Nobel Biocare) ist eine höhere Reosseointegration im Vergleich zu den Straumann-Implantaten (Bonelevel®) zu verzeichnen. Die Straumann-Implantate weisen eine gestrahlte und geätzte (SLA) Oberfläche auf. Die Kohlenwasserstoffe, z. B. aus der Atmosphäre, benetzen in sehr geringem Maße die Oberfläche und führen zu einer Umwandlung der ursprünglich hydrophilen Oberfläche in eine hydrophobe (17). Die Oberfläche der Nobel-Implantate wird von einer Titanoxidschicht ummantelt. In Anbetracht der Oberflächenrauigkeit weisen sowohl Straumann-, als auch Nobel-Implantate eine mäßig raue Oberfläche auf, wobei die Straumann-Implantate einen etwas höheren Rauigkeitswert ($S_a = 1.78 \mu\text{m}$ und Nobel-Implantate $= 1,1 \mu\text{m}$) aufweisen (15). Für ein aussagekräftigeres Ergebnis ist eine größere Stichprobe auszuwählen ($N > 200$). Hierbei sollte die Anzahl der Implantate pro Typ möglichst gleich sein, um einen sauberen Vergleich durchführen zu können. Alhag et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass eine Reosseointegration auf rauen **Implantatoberflächen** möglich ist (110). Auf glatten Implantatoberflächen zeigt sich eine einfachere Dekontamination (131).

Claffey et al. haben in ihrem Review festgestellt, dass eine **Reosseointegration** auf zuvor kontaminierten Implantatoberflächen möglich ist. Hierbei sind die Oberflächeneigenschaften entscheidend für die Regeneration, so zeigte sich bei rauer Implantatoberfläche eine stärker ausgeprägte Reosseointegration als auf glatter (82). Auch Renvert et al. haben in ihrem Review diese Beobachtung gemacht. Raue Implantatoberflächen wirken als zelluläre Stütze und fördern aufgrund der erhöhten Hydrophilie eine bessere Adhäsion und Proliferation der Osteoblasten in der Anfangsphase der Osseointegration (132, 133). Allerdings sei angemerkt, dass die Mehrheit der Studien keine klare Beschreibung der Defektmorphologie angibt, wodurch ein adäquater Vergleich erschwert wird (15). De Bruyn et al. veranschaulichen in ihrem Review, dass an glatten bzw. weniger rauen Implantaten ein geringerer Knochenverlust vorliegt im Vergleich zu rauen und mäßig rauen Implantaten (134). Andere Studien berichten von einem geringeren Knochenabbau an mäßig rauen Implantatoberflächen (130). Einen Einfluss der Rauigkeit der Implantatoberfläche auf das Knochenniveau und der Periimplantitisrate können Vandewehge et al. in ihrer Untersuchung nicht bestätigen (135).

Raue Implantatoberflächen schaffen eine gute Retentionsfläche für Bakterien, wodurch die Entstehung einer Periimplantitis begünstigt wird (83). Die Osteoblasten können Bakterien aufnehmen und in sog. Vesikeln speichern. Die Bakterien haben jedoch Abwehrmechanismen entwickelt, die es ihnen ermöglichen eine Apoptose der Osteoblasten auszulösen. Auf diese Weise wird der Prozess der Osteoklastogenese potenziert, was zu einer Knochenresorption als Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Osteoblasten und Osteoklasten führt (136, 137). Die Biofilmbildung wird auch durch die Art (chemische Zusammensetzung) des Implantates sowie die Art der Beschichtung beeinflusst. So weist anodisiertes Titan, das in NaCl entladen wird, eine hohe antibakterielle Wirkung auf (83). Zudem begünstigt eine hydrophile Oberfläche die Verankerung des Blutgerinnsels und sorgt dafür, dass der gebildete Knochen mit der Implantatoberfläche verbunden wird, wodurch der Osseointegrationsprozess gefördert wird (138). Dieses Phänomen macht man sich in den bereits beschriebenen elektrolytischen Reinigungsverfahren zunutze. So wird durch dieses Verfahren eine hydrophile Implantatoberfläche geschaffen (17). Auch die Anodisation von Implantaten, wie bei den Nobel-Implantaten (Nobel Biocare, Gothenburg, Schweden), erhöht die Blutgerinnselretention, was wiederum die Osseointegration begünstigt (139).

Die gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse aus verfügbaren Tierversuchen deuten darauf hin, dass neben der Oberflächendekontamination im Hinblick auf die Reosseointegration wohl weitere unbekannte Faktoren vorliegen (121).

Inwieweit die Oberfläche der Implantate tatsächlich für die periimplantäre Gesundheit und langfristige Knochenstabilität beim Menschen von Bedeutung ist und welche Implantatsysteme überlegen sind, bleibt ungewiss und bedarf weiterer Untersuchungen. Um genaue Aussagen über die Auswirkungen der Implantatmodifikation zu treffen, müssen zunächst die Oberflächeneigenschaften des Implantates hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung des Materials und der Oberflächentopographie bestimmt werden. Dies sollte sowohl visuell (z. B. Lichtmikroskopie) als auch numerisch (z. B. röntgenologisch) erfolgen und somit sowohl qualitative als auch quantitative Daten beinhalten (111).

In den bisherigen Untersuchungen hat keine der angewandten Therapiemethoden zu einer vollständigen Oberflächendekontamination geführt. Die gegenwärtig aufgeführten **Reinigungsmethoden** wirken indirekt, während das beschriebene elektrolytische Reinigungsverfahren direkt auf der Implantatoberfläche, d. h. unter dem

Biofilm, wirkt. In der Literatur wird das elektrolytische Reinigungsverfahren bereits von einigen Autoren zur Reduktion von Bakterien auf kontaminierten Implantatoberflächen beschrieben (140-142). In den meisten Untersuchungen sind Biofilme mit einer Art an Bakterien vorzufinden, wobei einige von ihnen in periimplantären Biofilmen nicht vorkommen (108). Die Durchführung einer kontrollierten in vitro Studie mit dem tatsächlich in der Mundhöhle auftretenden Biofilm ist nicht möglich, da es bei der Entnahme des Implantates zu einer Zerstörung der dreidimensionalen Struktur des Biofilms kommt, wobei anaerobe Bakterien diesen Prozess nicht überleben. Die Biofilme in vitro und in vivo unterscheiden sich somit voneinander (108, 141). Zur Gewinnung einer möglichst realistischen Vielfalt an Mikroorganismen wurde in einer in vitro Studie von Ratka et al. Speichel von Probanden gesammelt, dessen Bakterien gezüchtet und eingefroren. Eine adäquate Qualität und Dicke des Biofilms, der die gesamte Implantatoberfläche ummantelt, konnte nach 14 Tagen erreicht werden. Titanimplantate unterschiedlicher Legierungen (Grad 4 und 5) und unterschiedlicher Oberflächen (säuregeätzt, sandgestrahlt und anodisiert) wurden hierbei verwendet und entweder mit Hilfe des Pulverwasserstrahlgerätes oder elektrolytisch gereinigt. Durch die elektrolytische Reinigung wurde eine vollständige Dekontamination der Implantatoberfläche, unabhängig von der Titanlegierung und Oberfläche erreicht, während bei der Pulverwasserstrahlreinigung weiterhin Bakterien nachzuweisen waren (108). Eine klinische Untersuchung des elektrolytischen Reinigungsverfahrens am Patienten wurde erstmalig in einer aktuellen Studie von Schlee et al. veröffentlicht. Hierbei wurden 24 Patienten mit Periimplantitis und unterschiedlichen Knochendefektmorphologien entweder nur mit dem elektrolytischen Verfahren, dem sog. GalvoSurge, oder mit dem Pulverwasserstrahlgerät bei gleichzeitiger Anwendung des elektrolytischen Verfahrens behandelt. Die Auswahl erfolgte randomisiert. Durch die am Implantat angelegte Spannung von 600 mA kommt es zu einer elektrolytischen Spaltung des Wassers, wobei Wasserstoff- und Hydroxidionen entstehen. Die Wasserstoff-Kationen dringen in den Biofilm ein und nehmen ein Elektron unter dem Biofilm auf. Folglich kommt es zu einem starken Wasserstoffsprudeln. Die Wasserstoffbläschen führen zur Verdrängung des Biofilms. Die entsprechenden Knochendefekte wurden mit autogenem Knochenmaterial und Bio-Oss (Geistlich, Wohlhusen, Switzerland) aufgefüllt (143). Im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stellen Schlee et al. eine neue Klassifizierung der Knochendefekte vor. Während die bereits beschriebenen Knochendefektmorphologien von Schwarz et al. die typischen periimplantären Knochendefekte beschreiben (103), beziehen sich

Schlee et al. vielmehr auf das regenerative Potenzial (RP) eines Knochendefektes basierend auf dem sog. Risiko-Chancenverhältnis der Behandlung. In Abbildung 40 ist die entsprechende Klassifizierung dargestellt. Innerhalb des ersten Jahres tritt bei den meisten Implantaten eine Remodellierung von 1 mm auf. Die Autoren definieren den Knochen-Implantatkontakt mit P-B (Implantatplattform-Knochen) mit <1mm als komplette Knochenfüllung, da nicht zu erwarten ist, dass die Implantate bis zur Plattform wieder osseointegrieren. In 50% der Fälle ist ein vollständiger Knochengewinn erreicht worden, ein Ergebnis, was zuvor in keinem Artikel veröffentlicht wurde. Die zusätzliche mechanische Reinigung durch den Einsatz des Pulverwasserstrahlgerätes weist keinen signifikanten Unterschied zur reinen elektrolytischen Reinigung auf. Zudem ist festzustellen, dass die Regeneration von der Defektmorphologie abhängig ist. So kommt es bei kraterförmigen Defekten zu einer höheren Knochenregeneration im Vergleich zu horizontalen Defekten. Um statistisch signifikante Rückschlüsse auf die Korrelation zwischen Defektmorphologie und Ergebnis zu ziehen, ist eine Erhöhung der Anzahl der in die Studie einbezogenen Implantate bzw. Patienten notwendig. Auch sind weitere Studien erforderlich, um die RP-Klassifizierung zu validieren. Während sich zahlreiche der bisherigen in vitro Untersuchungen auf intraossäre Defekte beziehen (108, 144), haben Schlee et al. alle Arten der Defekte in die Studie einbezogen (143).

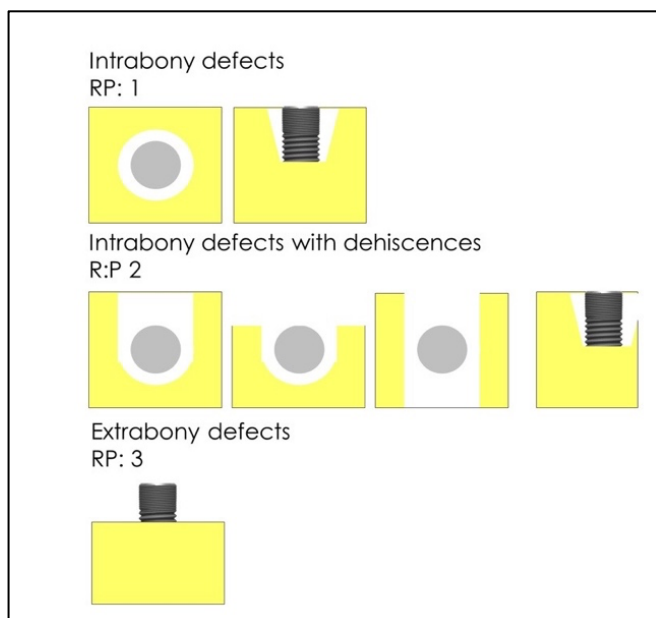


Abbildung 40: „RP Classification of peri-implant bone defects based on risk-chance ratio of treatment“; regeneratives Potenzial (RP) des Knochendefektes basierend auf dem sog. Risiko-Chancenverhältnis; intraossärer Defekt (RP1), intraossärer Defekt mit Dehiscenzdefekten (RP2), horizontale Knochendefekte (RP3) (143)

Wie in der klinischen Studie von Schlee et al. (143) kann im Rahmen dieser Dissertation eine vollständige Reosseointegration an einigen Implantaten durch das elektrolytische Reinigungsverfahren nachgewiesen werden. Allerdings konnten im Rahmen der klinischen Studie bessere Ergebnisse im Vergleich zur präklinischen Studie erzielt werden. Diese kann darauf zurückzuführen sein, dass sich die beiden angewandten elektrolytischen Verfahren voneinander teilweise unterscheiden: Das hierbei beschriebene Reinigungsverfahren unterscheidet sich von dem von Schlee et al. angewandte elektrolytische Verfahren (GalvoSurge) dadurch, dass statt Natriumformiatlösung als Elektrolyt Kaliumjodid und Natriumjodid (50/50) verwendet wurden und das Implantat fungierte als Anode und nicht als Kathode. Zudem lag die Stromstärke bei GalvoSurge bei 600 mA und beim untersuchten elektrolytischen Verfahren bei 400 mA. Des Weiteren ist zu bedenken, dass die in Tiermodellen induzierte Pathogenese nicht mit der bei natürlich vorkommenden menschlichen Krankheiten vergleichbar ist. Die Ligaturen wirken als Fremdkörper im periimplantären Sulkus und ahmen somit das Fortschreiten der Erkrankung beim Menschen nicht nach (122), so verschmolzen die Defekte ineinander, obwohl bei der Implantatinserion ein Abstand von 6 mm ausgewählt wurde, statt wie beim Menschen 3 mm. Für zukünftige Untersuchungen an Versuchshunden sind daher weniger als vier Implantate pro Kieferseite zu empfehlen. Zudem haben die Hunde auf dem Augmentat herumgebissen, was zu einer Exposition der meisten inserierten Implantate (17 von 57) führte, so dass bei den nicht exponierten Implantaten eine höhere Reosseointegration beim elektrolytischen Reinigungsverfahren erreicht wurde (siehe Abb. 38 und 39).

Es ist im Rahmen dieser Dissertation gelungen, eine vollständige Reosseointegration durch das elektrolytische Reinigungsverfahren nachzuweisen. Durch das neu entwickelte elektrolytische Reinigungsverfahren (GalvoSurge) konnten im Rahmen der klinischen Studie Schlee et al. eine vollständige Dekontamination erzielen. Inwieweit das elektrolytische Verfahren tatsächlich als erfolgreiche Therapiemethode zu betrachten ist, bedarf weiterer tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, experimentellen präklinischen Studie war es aufzuzeigen, dass das elektrolytische Reinigungsverfahren eine Implantatoberfläche schaffen kann, die reosseointegrieren kann. Hierzu wurden verschiedene Aspekte (Reinigungsverfahren, Implantattyp, Präparatschnitt, Implantatposition, intraossärer Knochendefekt und Implantatexposition) ausgewertet und verglichen. 170 histologische Hundepräparatschnitte wurden histomorphometrisch ausgewertet. Insgesamt wurden für das Experiment acht Hunden jeweils acht Implantate (sechs Straumann-Implantate (Bonelevel®) und zwei Nobel-Active™-Implantate (Nobel Biocare)), vier pro Quadrant, im Unterkiefer eingesetzt. Der periimplantäre Vorgang wurde durch entsprechende Ligatureninsertion hervorgerufen. Anschließend erfolgte die Therapie eines zufällig ausgewählten Quadranten mit konventionellen Wirkstoffen (NaCl-Lösung (0,9 %) und H₂O₂), während der zweite Quadrant mit dem elektrolytischen Reinigungsverfahren behandelt wurde. Zusätzlich erfolgte bei ausreichendem Platzangebot die Insertion eines Extraimplantates, i. d. R. vor dem Foramen mentale, welches unbehandelt blieb. Es wurden sieben Extraimplantate inseriert, aus denen 21 histologische Präparate hergestellt wurden, sodass inklusive der Extraimplantate insgesamt 64 Implantate bzw. 192 histologische Präparate ausgewertet wurden. Beim elektrolytischen Reinigungsprozess wurden Ionen eingesetzt: Das Implantat fungiert als Kathode, während der Ring im Strahlengang des Elektrolyten (Kaliumjodid (200 g/l) und Natriumjodid (200 g/l)) als Anode agiert. Das Anlegen der entsprechenden Spannung am Implantat führt zu einer elektrolytischen Spaltung des Wassers, wobei Wasserstoff- und Hydroxidionen entstehen. Die Wasserstoff-Kationen durchdringen den Biofilm und nehmen ein Elektron unter dem Biofilm auf. Folglich kommt es zu einem starken Wasserstoffsprudeln. Die Wasserstoffbläschen führen zur Verdrängung des Biofilms. Die Hydroxidionen reagieren mit der Milchsäure (20 g/l), wodurch das Reaktionsprodukt Laktat entsteht. Das Verfahren unterscheidet sich also signifikant von dem später klinisch angewandten Verfahren.

Beim Vergleich der beiden Reinigungsmethoden (konventionelle und elektrolytische Reinigung), weist das konventionelle Reinigungsverfahren einen höheren Knochengewinn auf. Dieses Ergebnis ist nicht aussagekräftig, da 70,18 % (70 % der Test- und 70,37 % der Kontrollimplantate durch das Verhalten der Hunde (Beißen auf

dem Augmentat) exponierten. Dagegen konnte bei den nicht exponierten Implantaten durch das elektrolytische Reinigungsverfahren eine höhere Reosseointegration erreicht werden ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Die Reosseointegration bei den Nobel-Implantaten ist größer als bei den Straumann-Implantaten. Beim Vergleichen der drei Präparatschnitte (bukkal, zentral und lingual) ist der Knochengewinn beim zentralen Präparat am größten, gefolgt vom Knochengewinn an der lingualen Schnittposition. Beim konventionellen Reinigungsverfahren konnte eine vollständige Reosseointegration des intraossären Defektes bei 68 (91,89 %) Präparaten erreicht werden, beim elektrolytischen Reinigungsverfahren beträgt der Anteil 69 (87,34 %) der Präparate. Der Vergleich der beiden Reinigungsverfahren mit den unbehandelten Implantaten zeigt, dass die Reosseointegration bei den unbehandelten Implantaten am größten ist, gefolgt von den konventionell gereinigten Implantaten, wobei jeweils nur sieben Implantate ausgewertet worden.

Die Untersuchungen der beiden Reinigungsverfahren haben unterschiedliche Ergebnisse ergeben, was vermutlich auf verschiedene Einflussfaktoren zurückzuführen ist: Hierbei ist der gleichrangige Vergleich zwischen Mensch und Tier kritisch zu betrachten. Zwar haben sich Hunde in der Zahnmedizin als geeignete Modelle etabliert, allerdings können sich die vorliegenden Defekte von der natürlich vorkommenden Periimplantitis und ihren Defekten am Menschen unterscheiden (121). So verschmolzen die Defekte in dieser Studie ineinander, was ein Hinweis darauf sein kann, dass sich die ligatureninduzierte Periimplantitis im Hundemodell anders verhält als die natürlich entwickelte beim Menschen. Demzufolge ist die bei den Versuchstieren induzierte Pathogenese möglicherweise nicht mit der bei natürlich vorkommenden menschlichen Krankheiten vergleichbar. Zu den weiteren möglichen Einflussfaktoren gehören u. a.: Abstoßungsreaktionen, der Abstand zwischen den Implantaten, Implantattyp bzw. Implantatoberflächenbeschaffenheit, Art der Defektmorphologie und Implantatexposition.

Die Periimplantitis und der damit verbundene Knochenabbau sind multifaktorieller Natur. In dieser Hinsicht ist jeder Patientenfall individuell zu betrachten. Es gibt nur unzureichende wissenschaftliche Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese, wodurch eine einheitliche Therapiemethode nicht gegeben ist. Die bislang angewandten Verfahren zur periimplantären Behandlung basieren hauptsächlich auf den gesammelten Erfahrungen aus der Parodontitistherapie (70). Die Entfernung des Biofilms von der Implantatoberfläche stellt das Hauptziel der Behandlung dar, um das

Erreichen der Reosseointegration zu ermöglichen. Gegenwärtig gibt es kein „Goldstandard“-Therapiekonzept, das zu einer vollständigen Dekontamination der Implantatoberfläche und damit zu einer kompletten Reosseointegration des Knochendefektes führt. So kann in keiner Studie zur Untersuchung der histologischen Hundepräparatschnitte eine vollständige Reosseointegration nachgewiesen werden. Im Rahmen dieser Dissertation ist es jedoch gelungen eine vollständige Reosseointegration durch das elektrolytische Reinigungsverfahren nachzuweisen. Eine klinische Untersuchung des elektrolytischen Reinigungsverfahrens am Patienten wurde erstmalig in einer aktuellen Studie von Schlee et al. veröffentlicht (108). Das in der Dissertation beschriebene elektrolytische Reinigungsverfahren unterscheidet sich von dem von Schlee et al. angewandten elektrolytischen Verfahren (GalvoSurge) dadurch, dass statt Natriumformiatlösung als Elektrolyt Kaliumjodid und Natriumjodid (50/50) verwendet wurden und das Implantat als Anode und nicht als Kathode fungiert. Zudem liegt die Stromstärke bei GalvoSurge bei 600 mA und beim untersuchten elektrolytischen Verfahren bei 400 mA. Im Rahmen der aktuellen Studie (von 2019) von Schlee et al. wurden 24 Patienten mit Periimplantitis und unterschiedlichen Knochendefektmorphologien entweder nur mit dem elektrolytischen Verfahren, dem sog. GalvoSurge oder mit dem Pulverwasserstrahlgerät bei gleichzeitiger Anwendung des elektrolytischen Verfahrens behandelt (108). In Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stellen Schlee et al. eine neue Klassifizierung der Knochendefekte vor. In 50 % der Fälle ist ein vollständiger Knochengewinn erreicht wurden, ein Ergebnis, welches zuvor in keinem Artikel veröffentlicht wurde.

Inwieweit das elektrolytische Verfahren tatsächlich als erfolgreiche Therapiemethode zu betrachten ist, bedarf weiterer tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen. Zudem wird in zahlreichen Studien von einer erreichten Reosseointegration nach Periimplantitistherapie berichtet, jedoch lassen sich gegenwärtig exaktere einheitliche prozentuale Angaben zu den tatsächlich gewonnenen Knochenanteilen nicht hinreichend sicher machen (108). In dieser Hinsicht ist eine klare Definition der Reosseointegration notwendig, um einen adäquaten Vergleich der Studien miteinander zu ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

1. Schlee M, Rathe F, Zipprich H, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, et al. Dog Study Histomorphometric Analysis-2 (PowerPoint). 2016:8.
2. Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn- M-uKeV. Zahnimplantate sind für Patienten zunehmend erste Wahl: 1,3 Millionen werden in Deutschland pro Jahr gesetzt 30. November 2018 [zitiert am 29.09.2019]. Available from: https://www.dginet.de/documents/10164/1526375/PM_SCHWARZ.pdf/daa26dd8-0fe1-40b8-8969-f8e796623674
3. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(4):440-6.
4. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):290-5.
5. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):286-91.
6. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res.* 2017;96(1):31-7.
7. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S158-71.
8. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 2.
9. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):292-304.
10. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:178-81.
11. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S313-s8.
12. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol.* 2000;5(1):79-89.

13. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(4):393-400.
14. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):296-301.
15. Renvert S, Polyzois I, Maguire R. Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:216-27.
16. Moran J, Addy M, Newcombe R. A 4-day plaque regrowth study comparing an essential oil mouthrinse with a triclosan mouthrinse. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 1):636-9.
17. Zipprich H, Ratka C, Weigl P, Schlee M, Brodbeck U, Lauer H-C, et al. Periimplantitistherapie: Durchbruch mit neuer Reinigungsmethode. *Deutscher Ärzte-Verlag Dentalmagazin.* 2013;31(3):14-7.
18. Ratka C, Weigl P, Henrich D, Koch F, Schlee M, Zipprich H. The Effect of In Vitro Electrolytic Cleaning on Biofilm-Contaminated Implant Surfaces. *J Clin Med.* 2019;8(9):6.
19. Aguirre-Zorzano LA, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):1338-44.
20. Schwarz F, Becker K, Sahm N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(1):24-8.
21. Schuldt Filho G, Dalago HR, Oliveira de Souza JG, Stanley K, Jovanovic S, Bianchini MA. Prevalence of peri-implantitis in patients with implant-supported fixed prostheses. *Quintessence Int.* 2014;45(10):861-8.
22. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S267-s90.
23. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):282-5.

24. Schwarz F, Becker J. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Berlin u.a.: Quintessence Verlags-GmbH; 2007. p. 77.
25. Schwarz F, Sculean A, Engebretson SP, Becker J, Sager M. Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):168-81.
26. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlags-GmbH; 2014. p. 84-5.
27. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(5):490-6.
28. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012;39(2):173-81.
29. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):285-92.
30. Aoki A, Ando Y, Watanabe H, Ishikawa I. In vitro studies on laser scaling of subgingival calculus with an erbium:YAG laser. *J Periodontol*. 1994;65(12):1097-106.
31. Quirynen M, Papaioannou W, van Steenberghe D. Intraoral transmission and the colonization of oral hard surfaces. *J Periodontol*. 1996;67(10):986-93.
32. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71(5):743-51.
33. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol*. 1998;25(4):297-305.
34. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):329-39.
35. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(8):826-33.

36. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(4):329-36.
37. Clementini M, Rossetti PH, Penarrocha D, Micarelli C, Bonachela WC, Canullo L. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(3):323-34.
38. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015;86(3):337-47.
39. Canullo L, Penarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(3):376-82.
40. Hamdy AA, Ebrahim MA. The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study. *J Oral Implantol.* 2011;37(3):325-34.
41. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Burgin W, Bragger U, Buser D, et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(1):10-7.
42. Garcia-Delaney C, Sanchez-Garces MA, Figueiredo R, Sanchez-Torres A, Gay-Escoda C. Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of peri-implantitis: A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(6):e737-43.
43. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker AM, Pena AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):380-5.
44. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw.* 1994;5(6):517-31.
45. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(5):1464-8.
46. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(6):636-48.

47. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):929-35.
48. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(2):144-50.
49. Rasperini G, Maglione M, Cocconcelli P, Simion M. In vivo early plaque formation on pure titanium and ceramic abutments: a comparative microbiological and SEM analysis. *Clin Oral Implants Res.* 1998;9(6):357-64.
50. Schwarz F, Becker J. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2007. p. 42.
51. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:203-13.
52. Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincon MV, Gomez LA, Lesmes YA, et al. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2017;88(10):1066-89.
53. Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009;11(1):24-36.
54. Costa FO, Ferreira SD, Cortelli JR, Lima RPE, Cortelli SC, Cota LOM. Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up. *Clin Oral Investig.* 2018.
55. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10(5):339-45.
56. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):783-93.
57. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:188-202.
58. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Eick S, Iglhaut T, Becker J. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *J Clin Periodontol.* 2014;41(5):513-20.
59. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3(3):99-103.

60. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J, Klinge B. Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol.* 1995;22(3):255-61.
61. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 2014;93(11):1083-8.
62. Schwarz F, Becker J. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2007. p. 72.
63. Ericsson I, Lindhe J. Probing depth at implants and teeth. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 1993;20(9):623-7.
64. Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 6:67-76.
65. Bragger U, Pasquali L, Rylander H, Carnes D, Kornman KS. Computer-assisted densitometric image analysis in periodontal radiography. A methodological study. *J Clin Periodontol.* 1988;15(1):27-37.
66. Sewerin IP, Gotfredsen K, Stoltze K. Accuracy of radiographic diagnosis of peri-implant radiolucencies--an in vitro experiment. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(4):299-304.
67. Schwarz F, Becker J, Sager M, Sculean A. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. In: Schwarz F, Becker J, editors. Berlin u.a.: Quintessence Verlags-GmbH; 2007. p. 101.
68. Luterbacher S, Mayfield L, Bragger U, Lang NP. 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.* 2000;11(6):521-9.
69. Renvert S, Polyzois IN. Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):369-404.
70. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 132.
71. Esposito M, Grusovin MG, Tzanetza E, Piattelli A, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):Cd004970.
72. Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2015;1(1):22.

73. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 134.
74. Schwarz F, Becker J. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. In: Schwarz F, Becker J, editors. Berlin u.a.2007. p. 117-8.
75. Schwarz F, Becker J, Sager M, Sculean A. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. In: Schwarz F, Becker J, editors. Berlin u.a.: Quintessence Verlags-GmbH; 2007. p. 119-20.
76. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 135-6.
77. Louropoulou A, Slot DE, Van der Weijden F. The effects of mechanical instruments on contaminated titanium dental implant surfaces: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2014;25(10):1149-60.
78. Louropoulou A, Slot DE, Van der Weijden F. Influence of mechanical instruments on the biocompatibility of titanium dental implants surfaces: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2015;26(7):841-50.
79. Fox SC, Moriarty JD, Kusy RP. The effects of scaling a titanium implant surface with metal and plastic instruments: an in vitro study. J Periodontol. 1990;61(8):485-90.
80. Ronay V, Merlini A, Attin T, Schmidlin PR, Sahrmann P. In vitro cleaning potential of three implant debridement methods. Simulation of the non-surgical approach. Clin Oral Implants Res. 2017;28(2):151-5.
81. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 141.
82. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. J Clin Periodontol. 2008;35(8 Suppl):316-32.
83. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. Clin Oral Implants Res. 2006;17 Suppl 2:68-81.
84. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 142-3.
85. Gosau M, Hahnel S, Schwarz F, Gerlach T, Reichert TE, Burgers R. Effect of six different peri-implantitis disinfection methods on in vivo human oral biofilm. Clin Oral Implants Res. 2010;21(8):866-72.

86. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2014. p. 143.
87. Schwarz F, Becker J, Sager M, Sculean A. Periimplantäre Entzündungen : Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Berlin u.a.: Quintessence Verlag-GmbH; 2007. p. 152-3.
88. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaite A, Schwarz F, Koo KT, Sculean A, et al. Surgical treatment of peri-implantitis - Consensus report of working group 4. *Int Dent J.* 2019;69 Suppl 2:18-22.
89. Kreisler M, Kohnen W, Marinello C, Gotz H, Duschner H, Jansen B, et al. Bactericidal effect of the Er:YAG laser on dental implant surfaces: an in vitro study. *J Periodontol.* 2002;73(11):1292-8.
90. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med.* 1996;19(2):190-200.
91. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Kikuchi S, Oda S, Ishikawa I. Er:YAG laser therapy for peri-implant infection: a histological study. *Lasers Med Sci.* 2007;22(3):143-57.
92. Nart J, Pons R, Valles C, Esmatges A, Sanz-Martin I, Monje A. Non-surgical therapeutic outcomes of peri-implantitis: 12-month results. *Clin Oral Investig.* 2019.
93. Renvert S, Hirooka H, Polyzois I, Kelekis-Cholakis A, Wang HL. Diagnosis and non-surgical treatment of peri-implant diseases and maintenance care of patients with dental implants - Consensus report of working group 3. *Int Dent J.* 2019;69 Suppl 2:12-7.
94. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):305-15.
95. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessenz Verlag; 2014. p. 147.
96. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2011;38(1):58-64.
97. Renvert S, Giovannoli J-L. Periimplantitis. Berlin u.a.: Quintessenz Verlag; 2014. p. 150-6.
98. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S152-7.

99. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammacher C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med.* 2014;10:34.
100. Schlee M, Rathe F, Zipprich H, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, et al. Study Protocol STUDY NO: GalvoSurge 2013 -1: GalvoSurge in periimplantitis therapy a randomized controlled animal study. 2013;Version 13:4.
101. Schlee M, Naili L, Rathe F, Brodbeck U, Zipprich H. Is Complete Re-Osseointegration of an Infected Dental Implant Possible? Histologic Results of a Dog Study: A Short Communication. *J Clin Med.* 2020;9(1):3.
102. Schlee M, Rathe F, Zipprich H, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, et al. Dog Study Histomorphometric Analysis-2 (PowerPoint). 2016:9.
103. Schwarz F, Hertzen M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):161-70.
104. Schlee M, Naili L, Rathe F, Brodbeck U, Zipprich H. Is Complete Re-Osseointegration of an Infected Dental Implant Possible? Histologic Results of a Dog Study: A Short Communication. *J Clin Med.* 2020;9(1):4.
105. Schlee M, Rathe F, Zipprich H, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, et al. Zustand nach dem Nähen. 2013.
106. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(5):449-55.
107. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100.
108. Ratka C, Weigl P, Henrich D, Koch F, Schlee M, Zipprich H. The Effect of In Vitro Electrolytic Cleaning on Biofilm-Contaminated Implant Surfaces. *J Clin Med.* 2019;8(9).
109. Subramani K, Wismeijer D. Decontamination of titanium implant surface and re-osseointegration to treat peri-implantitis: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(5):1043-54.
110. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):182-7.

111. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater.* 2007;13:1-10.
112. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3(1):9-16.
113. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology.* 1998;139(2):663-70.
114. Madi M, Htet M, Zakaria O, Alagl A, Kasugai S. Re-osseointegration of Dental Implants After Periimplantitis Treatments: A Systematic Review. *Implant Dent.* 2018;27(1):101-10.
115. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol.* 1993;64(4):261-8.
116. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol.* 1994;21(9):606-10.
117. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol.* 1993;64(4):254-60.
118. Wang X, Mabrey JD, Agrawal CM. An interspecies comparison of bone fracture properties. *Biomed Mater Eng.* 1998;8(1):1-9.
119. Huja SS, Beck FM. Bone remodeling in maxilla, mandible, and femur of young dogs. *Anat Rec (Hoboken).* 2008;291(1):1-5.
120. Faggion CM, Jr., Chambrone L, Gondim V, Schmitter M, Tu YK. Comparison of the effects of treatment of peri-implant infection in animal and human studies: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(2):137-47.
121. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 6:84-94.
122. Martins O, Ramos JC, Baptista IP, Dard MM. The dog as a model for peri-implantitis: A review. *J Invest Surg.* 2014;27(1):50-6.
123. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I. Where is the evidence that animal research benefits humans? *Bmj.* 2004;328(7438):514-7.
124. Brito C, Tenenbaum HC, Wong BK, Schmitt C, Nogueira-Filho G. Is keratinized mucosa indispensable to maintain peri-implant health? A systematic review of the literature. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014;102(3):643-50.

125. Harder S, Dimaczek B, Acil Y, Terheyden H, Freitag-Wolf S, Kern M. Molecular leakage at implant-abutment connection--in vitro investigation of tightness of internal conical implant-abutment connections against endotoxin penetration. *Clin Oral Investig*. 2010;14(4):427-32.
126. Haussen Tv, Karbach J, Al-Nawas B. Lösungsansätze für die Prävention und Behandlung periimplantärer Entzündungen: Quintessenz; 2015 [05.01.2020]. Available from: <https://mainz-mkg.de/wp-content/uploads/2016/08/Quintessen-L%c3%b6sungsans%c3%a4tze-f%c3%bc-die-Pr%c3%a4vention.pdf>.
127. Zipprich H, Miatke S, Hmaidouch R, Lauer HC. A New Experimental Design for Bacterial Microleakage Investigation at the Implant-Abutment Interface: An In Vitro Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(1):37-44.
128. Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow DP, Malevez C. Clinical and radiographic evaluation of the papilla level adjacent to single-tooth dental implants. A retrospective study in the maxillary anterior region. *J Periodontol*. 2001;72(10):1364-71.
129. Seong WJ, Kotsakis G, Huh JK, Jeong SC, Nam KY, Kim JR, et al. Clinical and microbiologic investigation of an expedited peri-implantitis dog model: an animal study. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):150.
130. Arnhart C, Dvorak G, Trefil C, Huber C, Watzek G, Zechner W. Impact of implant surface topography: a clinical study with a mean functional loading time of 85 months. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(9):1049-54.
131. Dennison DK, Huerzeler MB, Quinones C, Caffesse RG. Contaminated implant surfaces: an in vitro comparison of implant surface coating and treatment modalities for decontamination. *J Periodontol*. 1994;65(10):942-8.
132. Lange R, Luthen F, Beck U, Rychly J, Baumann A, Nebe B. Cell-extracellular matrix interaction and physico-chemical characteristics of titanium surfaces depend on the roughness of the material. *Biomol Eng*. 2002;19(2-6):255-61.
133. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007;23(7):844-54.
134. De Bruyn H, Christiaens V, Doornewaard R, Jacobsson M, Cosyn J, Jacquet W, et al. Implant surface roughness and patient factors on long-term peri-implant bone loss. *Periodontol 2000*. 2017;73(1):218-27.
135. Vandeweghe S, Ferreira D, Vermeersch L, Marien M, De Bruyn H. Long-term retrospective follow-up of turned and moderately rough implants in the edentulous jaw. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(4):421-6.

136. Kassem A, Lindholm C, Lerner UH. Toll-Like Receptor 2 Stimulation of Osteoblasts Mediates Staphylococcus Aureus Induced Bone Resorption and Osteoclastogenesis through Enhanced RANKL. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156708.
137. Sanchez CJ, Jr., Ward CL, Romano DR, Hurtgen BJ, Hardy SK, Woodbury RL, et al. Staphylococcus aureus biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption in vitro. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:187.
138. Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA, Mann KG. Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. *J Clin Invest*. 1995;95(2):881-7.
139. Traini T, Murmura G, Sinjari B, Perfetti G, A. S, D'Arcangelo C, et al. The surface anodization of titanium dental implants improves blood clot formation followed by osseointegration. *Coatings*. 2018;8(252).
140. Sahrman P, Zehnder M, Mohn D, Meier A, Imfeld T, Thurnheer T. Effect of low direct current on anaerobic multispecies biofilm adhering to a titanium implant surface. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(4):552-6.
141. Mohn D, Zehnder M, Stark WJ, Imfeld T. Electrochemical disinfection of dental implants--a proof of concept. *PLoS One*. 2011;6(1):e16157.
142. Sandvik EL, McLeod BR, Parker AE, Stewart PS. Direct electric current treatment under physiologic saline conditions kills Staphylococcus epidermidis biofilms via electrolytic generation of hypochlorous acid. *PLoS One*. 2013;8(2):e55118.
143. Schlee M, Rathe F, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, Zipprich H. Treatment of Peri-implantitis-Electrolytic Cleaning Versus Mechanical and Electrolytic Cleaning-A Randomized Controlled Clinical Trial-Six-Month Results. *J Clin Med*. 2019;8(11).
144. Schneider S, Rudolph M, Bause V, Terfort A. Electrochemical removal of biofilms from titanium dental implant surfaces. *Bioelectrochemistry*. 2018;121:84-94.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bilal Al-Nawas und bei Privatdozent Dr. med. dent. Dr. med. habil. Markus Schlee für die Anregung zum Thema und fachliche Unterstützung bedanken. Das mir von Ihnen entgegengebrachte Vertrauen und die vielen Anregungen sowie interessanten Diskussionen, waren die Grundlage für das Gelingen der Doktorarbeit.

Ein außerordentlicher Dank gilt dem Team des Instituts für Allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz, die das Einscannen der Präparate ermöglicht haben. Bedanken möchte ich mich zugleich beim Laborteam der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie- Plastische Operationen der Universitätsmedizin Mainz, die mich auf verschiedene Weise bei meiner Arbeit unterstütz haben.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank an Dr. Sabine Schönknecht sowie an Jana Pohle für ihre konstruktive Anregungen und kritische Durchsicht der Dissertation. Außerdem möchte ich mich bei Dr. Silvia Jakob für die Übersetzung der portugiesischen Textinhalte bzgl. des histologischen Verarbeitungsvorgangs bedanken.

Schließlich möchte ich meine liebevollen Eltern und Geschwister erwähnen, die stets unendliche Geduld und Unterstützung während meines Bildungsweges erwiesen haben. Euch gebührt der größte Dank für euren Rückhalt und Motivation.

Bremen, der 05.09.2020

