

Desinfektion des Innenraumes eines dentalen Implantatsystems

Eine *In-Vitro*-Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Philipp Peter Christian Bartels

aus Euskirchen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Priv.- Doz. Dr. med. dent. Pia-Merete Jervøe-Storm
2. Gutachter: Prof. Dr. Helmut Stark

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.06.2024

Aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde im
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med Dr. med. dent Søren Jepsen M.S.

Gewidmet meiner Mutter Marlies Bartels

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Einführung	8
1.2 Implantatsysteme	10
1.2.1 Ein-/zweiteilige Implantatsysteme	12
1.2.2 Implantatwerkstoffe	14
1.3 Mikrospalt/ mikrobielle Nische/ Keimreservoir	14
1.4 Mikroorganismen bei Parodontitis und Periimplantitis	16
1.5 Mikrobiologische Nachweismethoden	16
1.6 Periimplantäre Erkrankungen	17
1.7 Erhaltungstherapie (Recall)	20
1.8 Ziele der vorliegenden Dissertation	22
2. Material und Methoden	24
2.1 Auswahl der Patienten	24
2.2 Verwendete Implantate	24
2.3 Entnahme der Proben	25
2.4 Laborablauf und Versuchsaufbau	26
2.5 Quantifizierung durch Real-Time-PCR	30
2.6 Statistische Analyse	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Allgemeiner Überblick	32
3.2 Reduktion der Bakterienzahlen der jeweiligen Spüllösungen	33
3.3 Vergleich Spüllösungen untereinander	36

4. Diskussion	38
4.1 Material und Methoden	38
4.2 Ergebnisse	40
4.3 Literaturvergleich	41
4.4 Stärken / Schwächen	43
5. Zusammenfassung	44
6. Abbildungsverzeichnis	46
7. Tabellenverzeichnis	47
8. Literaturverzeichnis	48
9. Danksagung	58
10. Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

BOP	<i>bleeding on probing</i>
CHX	<i>Chlorhexidin</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraacetat</i>
evtl.....	<i>eventuell</i>
FBS.....	<i>fetal bovine serum</i>
FRET	<i>Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer</i>
H ₂ O ₂	<i>Wasserstoffperoxid</i>
KBE	<i>koloniebildende Einheiten</i>
NaCl.....	<i>Natriumchlorid</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
qPCR.....	<i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RANK.....	<i>Receptor Activator of NF-κB</i>
SLA.....	<i>Sandblasting with Large grit followed by Acid etching</i>
SPSS.....	<i>Statistical Package für Social Sciences</i>
Tab	<i>Tabelle</i>
Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
TBC	<i>total bacteria count</i>
VDW	<i>Vereinigte Dentalwerke</i>

1. Einleitung

1.1 Einführung

Der Wunsch nach einem ästhetischen und vor allem langlebigen Zahnersatz nimmt in der Gesellschaft immer mehr zu. Solche Ansprüche können auch durch eine implantatgetragene Versorgung erfüllt werden. Deshalb werden Implantate im Behandlungskonzept zur Restauration teilbezahnter und unbezahnter Patienten gerne miteingeschlossen. Allein in Deutschland werden jährlich rund 1,3 Millionen Implantate gesetzt - vor 20 Jahren waren es nur 380.000 (Obreja et al. 2020; Das News-Portal der Zahnärztlichen Mitteilungen 2023). Als Folge dieser Entwicklung wird aber auch die Häufigkeit der Periimplantitis, d.h. der Infektion des periimplantären Bereichs, mehr und mehr steigen (Renvert und Giovannoli 2014). Unter dentalen Implantaten versteht man in der Zahnmedizin alloplastische Materialien, die im Bereich des Kieferknochens eingebracht werden, um mit ihrer Hilfe Zahnersatz zu befestigen. Im Gegensatz zu den in der allgemeinen Chirurgie verwendeten Implantaten, wie z. B. Herzklappen oder Hüftgelenkprothesen, die nach ihrer Einheilung allseitig von lebendem Gewebe umgeben werden, perforieren orale Implantate bzw. die auf ihnen befestigten Implantatpfeiler (Abutment) die Mund-Schleimhaut (Kern et al. 2022). In der Zahnmedizin hat man es demnach mit sog. offenen Implantaten zu tun, die permanent mit der keimbesiedelten Mundhöhle in Verbindung stehen (Kern et al. 2022). Mit enossalen Implantaten lässt sich, unter bestimmten Voraussetzungen, eine sog. Osseointegration des Implantats erreichen. Unter diesem Begriff versteht man einen im lichtmikroskopischen Bereich sichtbaren direkten funktionellen und strukturellen Verbund zwischen dem organisierten, lebenden Knochengewebe und der Oberfläche eines belasteten Implantates (Brånemark 1986). Dabei ist die Osseointegration Grundvoraussetzung für den Implantaterfolg. Die Kriterien, wie ein „Erfolg“ oder „Misserfolg“ von dentalen Implantaten definiert ist, sind sehr unterschiedlich. Es gibt eine Vielzahl von Studien mit sehr unterschiedlichen Bewertungspunkten zur Definition eines „Erfolgs“ (Malmqvist und Sennerby 1990; Buch et al. 2003; Karoussis et al. 2003). In der Literatur werden Erfolgsraten zwischen 75 % und 95 % angegeben (Buch et al. 2003). In einer Langzeitstudie von 10

Jahren konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate implantatgetragener Kronen und Brücken etwa der von konventionellen festsitzenden Brücken entspricht (Ferrigno et al. 2002). Misserfolge reichen von biologischen Komplikationen wie eine Mukositis oder eine Periimplantitis bis hin zu technischen (mechanischen) Komplikationen (Albrektsson, T. und Isidor, F. 1994; Berglundh et al. 2002). Dabei finden die Kriterien von Albrektsson (Albrektsson et al. 1986) häufig Anwendung. Komplikationen, die zu einem Misserfolg führen, sind sehr weitreichend und unterschiedlichen Ursprungs. Zu unterscheiden ist zwischen einer Frühkomplikation während der Einheilungsphase und einer Spätkomplikation nach erfolgter Osseointegration (Schwarz 2008). Hierbei spielen verschiedene ätiologische Faktoren wie die Pathogenität der Mundflora oder mechanische Ursachen eine Rolle. Es konnte nachgewiesen werden, dass es einen konstruktionsbedingten Mikrospalt zwischen dem enossalen Implantat und dem Abutment gibt. Somit besteht ein Durchtrittsweg von Sulkusflüssigkeit und damit auch für Bakterien ins Innere der Implantatkonstruktion (Broggini et al. 2003; Orsini et al. 2000). Dabei zeigten sich Übereinstimmungen der Keimqualität und -quantität zwischen Sulkus und Implantatinnenraum (Augenstein 2007). Somit kann der Innenraum einer Implantatkonstruktion als Keimreservoir bzw. mikrobielle Nische angesehen werden. Da dieser Grenzraum nicht selbst von dem Patienten gereinigt werden kann, stellt dies ein Problem dar. In der Literatur wird von einem funktionstoten Raum mit reduzierter Selbstreinigung gesprochen (Biscopig 2014). Durch Pumpbewegungen während der Kaubelastung werden Keime und deren Metaboliten aus diesem Keimreservoir im Inneren der Implantatkonstruktion nach außen getragen und können dort zu den entzündlichen Veränderungen in dem umgebende periimplantären Gewebe, mit dem Ergebnis einer Mukositis bis hin zur Periimplantitis, beitragen. Regelmäßige Recalls sind deshalb Grundvoraussetzung für den langen Erhalt eines Implantates.

1.2 Implantatsysteme

Es gibt ca. 1300 unterschiedlichen Implantatsystemen weltweit, die sich in viele Gesichtspunkten unterscheiden lassen (Singh und Jivanani 2015). Dabei kann man die Implantatsysteme in ein- und zweiteilige Implantate unterteilen. Die meist verwendeten Implantatsysteme sind zweiteilige Implantate, welche auch in dieser Dissertation verwendet wurden (SICAce® Implantate, SIC-Invent, Basel, Schweiz). In Tabelle 1 ist eine beispielhafte Übersicht einiger Implantatsysteme, nach Hersteller geordnet und aufgelistet.

Tab.1: Beispielhafte Auflistung von Implantatsystemen nach Herstellern

Implantatsysteme	Größen (Länge, Durchmesser)	Ein/Zweiteiliges, Titan/Keramik
Zimmer Biomet Dental -T3®Implantate -T3®Short Implants -OSSEOTITE® -NanoTite® -Trabecular Metal -Tapered Screw Vent® -SwissPlus® -Tapered SwissPlus® -Spline®	Kleinste Länge 5,00mm Größte Länge 16,00mm Kleinster Durchmesser 3,00mm Größter Durchmesser 6,00mm	Zweiteilig Titan Einteilig Titan
Camlog -Camlog® -Conelog® -Ceralog® -iSy®	Kleinste Länge 9,00mm Größte Länge 16,00mm Kleinster Durchmesser 3,30mm Größter Durchmesser 6,00mm	Zweiteilig Titan Zweiteilig Keramik Einteilig Keramik
Dentsply Sirona -Ankylos® -AstraTech® -Frialit® -XiVE®S -XiVE®TG	Kleinste Länge 6,00mm Größte Länge 17,00mm Kleinster Durchmesser 3,00mm Größter Durchmesser 7,00mm	Zweiteilig Titan

Straumann -BLX® -Tissue Level® -Bone Level® -Carmic® -Mini®	Kleinste Länge 4,00mm Größte Länge 18,00mm Kleinster Durchmesser 3,30mm Größter Durchmesser 4,80mm	Zweiteilig Titan Zweiteilig Keramik Einteilig Keramik
Noble-Biocare -NobelActive® -NobelParallel CC® -NobelReplace CC® -NobelReplace Tapered® -NobelSpeedy® -Brånemark®	Kleinste Länge 7,00mm Größte Länge 18,00mm Kleinster Durchmesser 3,00mm Größter Durchmesser 6,00mm	Zweiteilig Titan Zweiteilig Keramik
Medentis -ICX-mini® -ICX-Premium® -ICX-ACTIVE LIQUID® -ICX-ACTIVE- Master® -ICX-ACTIVE-White ® -ICX-TissueLevel® -ICX-SlimBoy ®	Kleinste Länge 6,50mm Größte Länge 15,00mm Kleinster Durchmesser 2,90mm Größter Durchmesser 4,80mm	Zweiteilig Titan Einteilig Keramik
Champions Implants -Patent-Keramik® -®Evolution® -einteilige Champions®	Kleinste Länge 6,50mm Größte Länge 16,00mm Kleinster Durchmesser 2,50mm Größter Durchmesser 5,50mm	Zweiteilig Titan Einteilig Titan Zweiteilig Keramik Einteilig Keramik
SIC-invent -SICare® -SICmax® -SICvantage max ® -SICtapered® -SICvantage®tapered	Kleinste Länge 6,00mm Größte Länge 14,50mm Kleinster Durchmesser 3,00mm Größter Durchmesser 5,20mm	Zweiteilig Titan

1.2.1 Ein-/zweiteilige Implantatsysteme

Obwohl als „Zweiteilig“ bezeichnet, bestehen derartige Implantatsysteme tatsächlich aus drei Bestandteilen, nämlich dem eigentlichen enossalen Implantat (Implantatkörper), dem Aufbau (Abutment) und der Superkonstruktion (z. B. Krone) (Abbildung 1). Mit dem Ausdruck „enossal“ ist der im Knochen eingheilte Implantatkörper gemeint. Dabei können zweiteilige Implantate in einem einzeitigen oder zweizeitigen Verfahren gesetzt werden. Beim einzeitigen Verfahren wird das Implantat sofort nach der chirurgischen Implantation belastet, das Implantat heilt „offen“ ein. Beim zweizeitigen Verfahren ist eine unbelastete, gedeckte Einheilphase von ungefähr 4 Monaten im Oberkiefer und 2 Monaten im Unterkiefer nach der chirurgischen Intervention einzuhalten. Hierbei spricht man von einer gedeckten oder geschlossenen Einheilung. Danach ist eine zweite chirurgische Intervention zur Freilegung der Implantatöffnung notwendig. Hat das Implantat eine offene Verbindung zur Mundhöhle spricht man von einer transgingivalen Einheilung (Francisco et al. 2021).

Bei den zweiteiligen Implantaten sind dann noch weitere Merkmale der Implantat-Abutment-Verbindung abzugrenzen. Dazu gehört die Unterteilung in externe und interne Verbindungen, die Verwendung eines Rotationsschutzes sowie konische und/oder zylindrische Verbindungen. Konstruktionsbedingt besteht immer ein Mikropalt zwischen dem enossalen Implantat und dem Aufbau (Abutment).

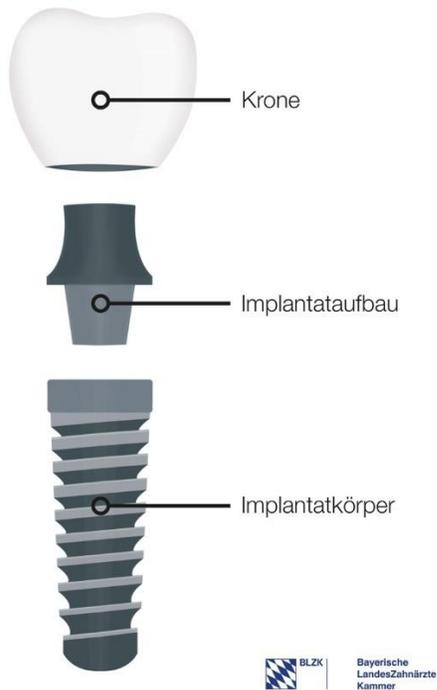


Abb. 1 Aufbau zweiteiliges Implantat (Quelle: Bayerische Landes Zahnärztekammer https://www.zahn.de/zahn/web.nsf/id/pa_was_ist_ein_zahnimplantat.html)

Einteilige Implantate bestehen insgesamt aus zwei Teilen, der Suprakonstruktion (z.B. Krone) und dem Implantat selbst. Dabei bilden der suprakrestale Implantataufbau (Abutment) und der enossale Anteil (Implantatkörper) eine Einheit. Vorteil dieser Implantate besteht darin, dass sie konstruktionsbedingt über keinen Mikropalt verfügen können. Nachteil dieses Implantatsystems ergibt sich aus der Einteiligkeit des Implantatsystems. Damit können Angulationen zwischen der Implantatinsertionsposition und der Suprakonstruktion nicht ausgeglichen werden, woraus sich weitere Indikationseinschränkungen ergeben.

1.2.2 Implantatwerkstoffe

Allgemeine Unterschiede bestehen in den verwendeten Implantatwerkstoffen und der unterschiedlichen Bearbeitung von Implantatoberflächen. In der Zahnmedizin hat sich Reintitan Grad 4 als bevorzugter Werkstoff durchgesetzt. Reintitan zeigt eine gute Biokompatibilität, da es ein sehr reaktives Material ist und eine stabile Oxidschicht an der Oberfläche ausbildet, welche für einen Ladungsaustausch mit dem periimplantären Gewebe sorgt und somit eine Korrosion verhindert. Dadurch kann ein Verbund zwischen dem organisierten, lebenden Knochengewebe und der Oberfläche eines Implantates entstehen (Brånemark 1986). Bei der Oberflächenbearbeitung finden verschiedene Verfahren Anwendung wie zum Beispiel, Hydroxylapatit-Beschichtungen, geätzte und/oder sandgestrahlte Oberflächen oder eine anodische Oxidation der Oberfläche. Dabei weisen im allgemeinen Implantate mit einer rauen Oberfläche mehr Implantatknochenkontakte als Implantate mit einer maschinieren glatten Oberfläche auf (Albrektsson und Wennerberg 2004).

Ein zweiter, immer mehr zur Anwendung aufkommender Werkstoff sind Keramiken, die ebenfalls eine gute Biokompatibilität aufweisen und vor allem im ästhetisch sichtbaren Bereich der Frontzähne zum Einsatz kommen. Dabei handelt es größtenteils um einteilige Implantate, jedoch werden heutzutage auch zweiteilige Keramikimplantate angeboten.

1.3 Mikropalt/ mikrobielle Nische/ Keimreservoir

In einem aktuellen narrativen Review, bestehend aus 22 klinischen Studien und 11 Übersichten mit einer Gesamtprobe von 2110 Implantaten konnte ein Zusammenhang zwischen der Implantat-Abutment-Grenzfläche (Mikropalt) und dem Austreten von Bakterien nachgewiesen werden (Lauritano et al. 2020). Dieser Mikropalt befindet sich zwischen dem im Knochen eingebrachten enossalen Implantatteil (Implantatkörper) und dem darauf angebrachten Abutment (Implantataufbau) (Abbildung 1). Durch diesen Mikropalt entsteht ein Verbindungsweg zwischen den Hohlräumen im Inneren des Implantates und dem Implantatsulkus bzw. der Mundhöhle. Dabei werden in der Literatur Spaltgrößen von

1µm bis 104µm beobachtet (Scarano et al. 2005; Millington und Leung 1995). Diese Spaltgrößen sind durchlässig für Flüssigkeit (Guindy et al. 1998; Gross et al. 1999) . Bakterien haben eine durchschnittliche Größe von 0,5 bis 5 µm und sind ebenfalls fähig, diesen Spaltbereich penetrieren. Hierbei steht der Verbindungsweg in beide Richtungen offen (Quirynen et al. 1994). Das Milieu des Implantatinnenraum-Lumens ist weitgehend anaerob (Abbildung 2, blaue Pfeile) (Persson et al. 1996). Da die meisten parodontalpathogenen Mikroorganismen Anaerobier sind (Socransky et al. 1998), ist somit diesen ein optimaler Lebensraum geschaffen. Zu diesem Lebensraum gelangen auch die unbeweglichen parodontalpathogenen Keime durch den sogenannten Pumpeffekt (Biscopig 2014). Dieser entsteht während der Funktionsphase durch Veränderung der Spaltbreite in Abhängigkeit von den okklusalen Belastungen (do Nascimento et al. 2012; Rangert et al. 1991). Bei der täglichen Mundhygiene können die Borsten einer Zahnbürste diesen Bereich nicht reinigen. Somit ist der Innenraum eines Implantats von der täglichen Mundhygiene ausgeschlossen. Da aber Bakterien und deren Abbauprodukte vom Inneren des Implantats nach Außen in den Sulkusbereich gelangen können, ist dieser von Bakterien besiedelte Raum als ein Keimreservoir anzusehen (Broggini et al. 2003; Quirynen et al. 1994).

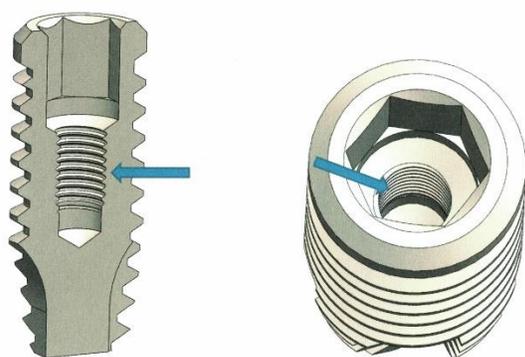


Abb. 2: Implantatinnenraum (zur Verfügung gestellt von der Firma SIC-Invent, Basel, Schweiz)

1.4 Mikroorganismen bei Parodontitis und Periimplantitis

Dank neuester Techniken im Bereich der Sequenzierungsmethoden können Bakterienkomplexe in ihre einzelnen Bestandteile aufgeteilt werden (Tamaki et al. 2011). Bakterielle Komplexe, wie der „rote Komplex“ mit parodontalpathogenen anaeroben Keimen, wie *Porphyromonas Gingivalis* (*P.g.*), *Tannerella forsythia* (*T.f.*) und *Treponema denticola* (*T.d.*) gehören zu den Pathogenen mit starker Assoziation zu Parodontalerkrankungen (Socransky et al. 1998; Ezzo und Cutler 2003). Bei einer -Periimplantitis konnten ebenfalls pathogene Keime gefunden werden, welche in der Vergangenheit auch bei parodontaler Destruktion nachgewiesen werden konnten (Mombelli 1993). Zu diesen gehören unter anderem *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*), *Prevotella intermedia* (*P.i.*) oder Eubakterien (Jervøe-Storm et al. 2015). Auffällig ist, dass bei zunehmender Erkrankungsschwere der Anteil an aeroben Bakterien abnimmt und der Anteil obligat Gram-negativer anaerober Bakterien zunimmt (Al-Ahmad et al. 2018; Apatzidou et al. 2017; Koyanagi et al. 2010; Kumar et al. 2012; Sanz-Martin et al. 2017; Tamura et al. 2013). Ebenfalls nimmt die Artenvielfalt in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere ab. So lassen sich bei einem gesunden periimplantären Gewebe oder gesunden Parodont eine hohe Vielzahl an verschiedenen Bakterienarten nachweisen. Diese Artenvielfalt nimmt bei zunehmender Destruktion stetig ab (Kröger et al. 2018). Die meistens dieser Bakterien sind opportunistische Erreger, welche in der natürlichen Mundflora vorkommen (Marsh 2015).

1.5 Mikrobiologische Nachweismethoden

Es gibt die Möglichkeit, Mikroorganismen aus den Zahnfleischtaschen mit Lebendanzucht (Kultivierung) oder mit molekularbiologischen Methoden nachzuweisen. Zu den mikrobiologischen Verfahren gehört die Kultivierung, welche seit mehr als einem Jahrhundert als Gold-Standard zum Nachweis für Infektionskrankheiten gilt (Loomer 2004).

Bei der Kultivierung müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen, wie spezifische Wachstumsfaktoren und -anforderungen der jeweiligen parodontopathogenen Bakterien, bekannt sein. Sie müssen fähig sein, Kolonien zu bilden, um sie überhaupt quantifizieren zu

können. Dies ist einer der größten Nachteile dieser Methode, da es sich als schwierig und zeitaufwendig darstellt, Bakterienarten zu kultivieren. Somit ist dieses Verfahren recht personal- und zeitintensiv und damit mit hohen Kosten verbunden. Vorteil dieser Methode ist, dass sowohl gesuchte als auch nicht gesuchte Mikroorganismen erkannt werden können und somit eine große Vielfalt besteht (Loomer 2004).

Genauer, schneller und kostengünstiger sind sogenannte Molekularbiologische Methoden. Zu dieser gehört auch die real-time PCR. Die quantitative Echtzeit-PCR oder quantitative real-time PCR (qPCR) dient als Methode zur Vervielfältigung von Nukleinsäuren und baut auf dem Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf. Damit ist es möglich, eine Quantifizierung der gewonnenen DNA durchzuführen. Die Quantifizierung erfolgt durch eine Echtzeit-(real-time) Fluoreszenz-Messung während eines PCR-Zyklus. Dabei werden häufig DNA-Farbstoffe wie Ethidiumbromid eingesetzt, welche mit der DNA interkalieren, wodurch die Fluoreszenz der Farbstoffe ansteigt und gemessen werden kann. Der Nachteil dieser Methode liegt in der geringen Spezifität, da zwischen unterschiedlichen PCR-Produkten nicht unterschieden werden kann (Castillo et al. 2023; Shirmohammadi et al. 2021).

Eine hohe Spezifität des Assays kann durch Verwendung von „FRET-Sonden (Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer) erzielt werden. Diese Methode beruht auf dem Zusammenspiel zwischen einem Donor-Fluorochrom und einem Akzeptor-Fluorochrom (Quencher). Dabei gibt der Donor einen Teil seiner Energie an das Akzeptor-Fluorochrom ab. Zu Anfang führt die räumliche Nähe des Quencher-Farbstoffes zum Donor-Farbstoff zu einer starken Verringerung der Fluoreszenz. Entfernen sich die Sonden voneinander, so kann proportional eine Steigerung der Fluoreszenz gemessen werden. Größter Vorteil dieser Methode ist, dass auch nicht kultivierbare Mikroorganismen nachgewiesen werden können. Zudem ist eine zeitlich flexible Probenaufbereitung möglich, was eine deutlich anwenderfreundliche Nachweismethode darstellt (Galassi et al. 2012)

1.6 Periimplantäre Erkrankungen

Als Folge des wachsenden Anstiegs an inserierten Implantaten steigt auch die Anzahl an periimplantären Erkrankungen (Renvert und Giovannoli 2014). Die Prävalenz einer

periimplantären Mukositis und einer Periimplantitis beträgt 19 bis 65 % für eine Mukositis und 1 bis 47 % für eine Periimplantitis. Dies zeigte eine Literaturübersicht, welche 15 Artikel und 11 Studien miteinander verglich (Derks und Tomasi 2015).

2018 wurde die neue Klassifikation parodontaler Gesundheit, parodontaler und periimplantärer Erkrankungen vorgestellt, basierend auf der „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions“ der American Academy of Periodontology (AAP) und der European Federation of Periodontology (EFP) (Caton et al. 2018). Hier wurde eine neue Klassifikation der parodontalen und periimplantären Erkrankungen und Zustände erarbeitet. Damit wurde erstmalig eine neue Klassifikation für periimplantäre Gesundheit, periimplantäre Mukositis und Periimplantitis verabschiedet. Generell kann eine periimplantäre Erkrankung in zwei klinische Phänotypen, bestehend aus einer periimplantärer Mukositis und einer Periimplantitis unterteilt werden (Schwarz 2008). Der Übergang von einer Mukositis in eine Periimplantitis ist fließend und kann klinisch nicht eindeutig differenziert werden. Klinisch ist der gesunde periimplantäre Zustand durch die Abwesenheit sichtbarer Entzündungszeichen, keine Blutung und/oder Eiterung bei sanfter Sondierung (englisch: bleeding on probing, „BO“), keine Erhöhung der Sondierungstiefen im Vergleich zu früheren Untersuchungen und kein Knochenverlust über die Veränderungen des krestalen Knochenniveaus hinaus, die aus dem anfänglichen Knochenumbau resultieren (Berglundh et al. 2018).

Bei der periimplantären Mukositis sind klinisch Entzündungszeichen, Sondierungsblutungen (BOP) und/oder Eiterung bei sanfter Sondierung mit oder ohne erhöhter Sondierungstiefe im Vergleich zu früheren Untersuchungen zu erkennen. Einen Knochenverlust über die daraus resultierenden Veränderungen auf krestalem Knochenniveau hinaus vom anfänglichen Knochenumbau ist noch nicht zu erkennen (Berglundh et al. 2018). Dabei ist der BOP als ein Schlüsselfaktor anzusehen. Klinische Entzündungszeichen sind Rubor (Rötung), Calor (Hitze), Tumor (Schwellung), Dolor (Schmerz) und Functio laesa (gestörte Funktion). Histopathologisch ist das entzündliche Zellinfiltrat auf das suprakrestale Weichgewebsinterface begrenzt, wohingegen dieses bei der Periimplantitis auf das knöcherne Implantatlager übergegriffen hat (Lindhe und Meyle 2008).

Ab wann von einer periimplantären Infektion gesprochen werden kann, variierte in der Literatur früher deutlich (Schwarz 2008). Dabei waren die Angaben, ab welcher Millimeterzahl ein entzündlich bedingter marginaler Knochenverlust als Periimplantitis angesehen wurde, sehr unterschiedlich (Roos-Jansåker et al. 2006; Fransson et al. 2005; Koldslund et al. 2010; Rinke et al. 2011; Derks und Tomasi 2015). Mit der neuen Klassifikation wurde eine Definition vorgestellt, ab wann die Diagnose Periimplantitis gestellt werden kann. Denn erst, wenn zusätzlich zu den klinischen Symptomen einer periimplantären Mukositis, entweder ein Knochenverlust von ≥ 2 mm gegenüber den Ausgangswerten in Kombination mit Blutung beim Sondieren (BOP) vorhanden ist (Renvert und Giovannoli 2014), oder beim Fehlen vom Ausgangswerten Sondierungstiefen ≥ 6 mm und ein Knochenabbau ≥ 3 mm apikal des am meisten koronal befindlichen intraossären Implantatanteils gefunden werden können, kann von einer Periimplantitis gesprochen werden (Berglundh et al. 2018; Renvert et al. 2018). Das Ausmaß des Knochenabbaus ist röntgenologisch zu beurteilen. Um die physiologischen Umbauvorgänge während bzw. nach Implantatinsertion von pathologischen Knochenabbau zu differenzieren, das so genannten „Remodelling“, empfiehlt es sich, eine radiologische Referenzaufnahme zum Zeitpunkt der Eingliederung der Suprakonstruktion anzufertigen (Lang und Berglundh 2011). Für die Einschätzung eines Anstiegs periimplantärer Sondierungstiefen (ST) sollte ebenfalls ein Referenzwert zum Zeitpunkt der Eingliederung der Suprakonstruktion erfasst werden (Lang und Berglundh 2011). Dabei sollte die Distanz zwischen dem klinisch sondierbaren Boden der parodontalen Tasche und dem Gingivarand festgehalten werden, um einen Vergleich ziehen zu können.

Zu der klinischen Einteilungen der periimplantären Gesundheit, der periimplantären Mukositis und der Periimplantitis gibt es vier verschiedene histopathologische Phasen einer periimplantären Entzündung (Schwarz 2008) .

Phase 1 ist die frühe periimplantäre Mukositis, in der es bereits zu ersten Veränderungen des Saumepithels und des angrenzenden subepithelialen Bindegewebes kommt. Hierbei werden alle nicht-adaptiven Immunitäten aktiviert. Es kommt zur Einwanderung und Zunahme von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten

und Plasmazellen. Zudem kommt es zum Verlust der kollagenen Struktur des subepithelialen Bindegewebes. Eine echte periimplantäre Tasche besteht zu dem Zeitpunkt noch nicht.

Phase 2, die etablierte periimplantäre Mukositis ist charakterisiert durch die Verdichtung und weitere laterale und apikale Einwanderung des Zellinfiltrats. Es kommt zu einem vermehrten Freisetzen von Interleukine und Tumornekrosefaktoren mit einhergehender weiterer Schädigung der Fibroblasten. Eine Resorption der umliegenden Alveolarknochen gibt es noch nicht.

Phase 3, die fortgeschrittene peri-implantäre Mukositis zeigt erstmals die Ausbildung einer echten peri-implantären Tasche. Verursacht wird dies durch die Resorption von peri-implantären Alveolarknochen durch Osteoklasten. Zudem kommt es zur weiteren Wanderung des Zellinfiltrats, vor allem nach apikal, mit Ausbildung von Mikro- oder Makroabszessen.

Ab Phase 4 spricht man dann von einer Periimplantitis mit weiterem Knochenverlust und ulzeriertem Taschenepithel. Osteoklasten werden nun immer stärker durch das „RANK/RANK-Ligand/Osteoprotegerin-System“ aktiviert.

Eine direkte Schmerzsymptomatik zeigt sich bei den meisten Patienten nicht. Deswegen sollte eine subjektiv empfundene Beschwerdefreiheit des Patienten nicht als Bewertungsfaktor herangezogen werden. Als primärer ätiologischer Faktor bei der Entstehung einer periimplantären Infektion ist die Akkumulation bakterieller Biofilme anzusehen (Schwarz 2008). Weitere additive Faktoren sind marginale Parodontopathien, genetische Faktoren, Rauchen, okklusale Fehl-/Überbelastungen und systemische Erkrankungen. Hierbei konnte vor allem Rauchen als unabhängiger systemischer Risikofaktor herangezogen werden (Renvert und Polyzois 2015).

1.7 Erhaltungstherapie (Recall)

Um eine periimplantäre Infektion frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls Therapien einzuleiten, sind regelmäßige Kontrolltermine beim Zahnarzt einzuhalten, immer mit dem Ziel

der Vermeidung von periimplantären Infektionen und Erhalt der Osseointegration, um einen langfristigen klinischen Erfolg, Implantatstabilität und gesunde periimplantäre Verhältnisse zu gewährleisten. Eine erfolgreiche Prophylaxe setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Einerseits die aktive Mitarbeit des Patienten (oral-self-care; Adhärenz) und andererseits die aktive Intervention (professional care) des Behandlers. Die Termine zur Erhaltungstherapie von Implantatpatienten sollten laut Renvert und Giovannoli (Renvert und Giovannoli 2014) folgende Punkte umfassen:

- Eine Aktualisierung des allgemeinen und dentalen Gesundheitsstatus des Patienten
- Bei Rauchern evtl. ein Entwöhnungsprogramm
- Ein Gespräch mit dem Patienten über dessen Beschwerden und Anliegen
- Eine Beurteilung der Plaque-Kontrolle sowie eine Remotivation des Patienten
- Bei klinischen Hinweisen auf eine Erkrankung die Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Implantate
- Eine klinische Untersuchung der Implantate und der periimplantären Gewebe
 - Sondierung an jedem Implantat und Dokumentation der Sondierungstiefen
 - Screening auf Blutung und Eiterung beim Sondieren
 - evtl. das Entfernen der implantatgestützten Prothese zur Evaluation des Implantatstatus
 - eine Beurteilung der Implantatstabilität
- Eine okklusale Analyse
 - Abrasionsfacetten
 - Gelockerte Abutments und Restaurationen
 - Frakturen von Schrauben, Abutments oder Implantaten
- Elimination von Plaque und Zahnstein an den Implantaten
- Entwicklung eines auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Erhaltungstherapieprotokolls

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die vom Patienten durchgeführte mechanische Plaquekontrolle (mit manuellen oder elektrischen Zahnbürsten) eine wirksame vorbeugende Maßnahme ist, sowie eine professionelle Intervention, die Anweisungen zur Mundhygiene und mechanisches Debridement, eine Verringerung der klinischen Anzeichen einer Entzündung ergab (Jepsen et al. 2015) .

Jedoch wird in der Literatur in keinem Erhaltungstherapieprotokoll angeraten, ein verschraubtes Abutment vom Implantat zu lösen, um so die Innenräume eines Implantatsystems zu reinigen und von pathogenen Mikroorganismen zu befreien.

Da dieser Mikrospace und das innere Lumen des Implantats als Keimreservoir angesehen werden können und somit parodontalpathogene Mikroorganismen von der Reinigung bei einer bisherigen Prophylaxe nicht belangt werden können, können die Mikroorganismen nach erfolgter Prophylaxe durch den Pumpeffekt wieder in den periimplantären Sulkus zurückgelangen und dort zu einer Entwicklung einer periimplantären Infektion beitragen (Harder et al. 2013; Harder et al. 2010).

1.8 Ziele der vorliegenden Dissertation

Ziele dieser Dissertation beziehen sich auf die allgemeine Fragestellung, welche Methode der Dekontamination zur Reduktion der TBC im Inneren eines Implantatsystems am besten funktioniert. In der Literatur gibt es unseres Erachtens keine Beschreibung von einer Vorgehensweise, ob und wie ein Implantatinnenraum gereinigt werden soll.

Daraus ergeben sich verschiedene Forschungsfragen, die untersucht wurden.

Forschungsfragen:

1. Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung von NaCl oder einer anderen verwendeten Spüllösung?

2. Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem zusätzlichen Einsatz einer Bürste bei der jeweiligen Reinigungstechnik?

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

In der vorliegenden Dissertation wurden anonyme Plaque-Proben in der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn gesammelt. Die Proben wurden von Patienten mit bekannter Parodontitis beider Geschlechter und unterschiedlichen Alters entnommen. Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn hatte keine Bedenken zur Probeentnahme geäußert (Nr. 433/19). Ausgewählt wurden nur erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer parodontalen Taschensondiertiefe ≥ 6 mm zwischen dem Gingivarand und dem klinisch sondierbaren Boden des Sulkus bzw. der gingivalen/parodontalen Tasche. Eine antiinfektiöse parodontale Vorbehandlung und/oder die Einnahme von Antibiotika mussten mindestens drei Monate in der Vergangenheit liegen. Zudem durfte sich in der Region der Probeentnahme kein purulentes Exsudat zeigen.

2.2 Verwendete Implantate

In dieser Studie wurden 10 SICAce[®] Implantate (SIC-Invent, Basel, Schweiz) verwendet. Dabei wurde nur das eigentliche Implantat verwendet, ohne Abutment oder Superkonstruktion. Die Implantate haben eine Länge 9,5mm und einen Durchmesser von 4mm. Das Volumen des Implantatinnenraumes beträgt 16 μ l. Die vertikale Länge des Implantatinnenraumes, gemessen von der Implantatoberkante und dem Implantat Boden, beträgt 6mm (Abbildung 3).

2.3 Entnahme der Proben

Eine anonyme gemischte Plaqueprobe, bestehend aus mehreren anonymen einzelnen subgingivalen Plaqueproben von dem oben beschriebenen Patienten, diente als Basis für die Untersuchung. Während der Entnahme aller Proben wurden sterile Einmalhandschuhe getragen und die unmittelbare Umgebung der Entnahmeorte wurde vorher durch Watterollen oral und bukkal trockengelegt. Zur Entnahme jeder einzelner Plaque-Probe wurden eine sterile Spezialkürette (Gracey-Kürette DSG13/14; Hu_Friedy, Frankfurt am Main, Deutschland) benutzt. Die Spezialkürette wurde in die parodontale Tasche bis zum Sulkusboden eingeführt und unter leichten Druck gegen die zahntragende Seite herausgezogen. Das Probematerial wurde in ein mit 500µl Kälberserum (FBS, Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) gefülltes Eppendorf Safe-Lock Tube, 1,5ml abgestrichen und wieder verschlossen. Für die nächste Probe am nächsten Patienten wurde eine neue sterile Kürette eingesetzt.



Abb. 3: **Implantatinnenraum** (zur Verfügung gestellt von **der Firma SIC-Invent, Basel, Schweiz**)

2.4 Laborablauf und Versuchsaufbau

Die gesammelten Plaqueproben mit dem 500 μ l Kälberserum wurden für zwei Minuten in einem Vortexmischer auf höchster Stufe durchmischt. Anschließend wurden jeweils 16 μ l des Aliquot in die Innenräume der 10 SICAce[®] Implantate (SIC-Invent, Basel, Schweiz) mit einer Kanüle pipettiert (Abbildung 3). Das Volumen des Innenraums des SICAce[®] Implantates wurde zuvor bemessen, indem die Implantate mit Kälberserum bis zur Oberkante gefüllt wurden. Die in die Kammer passende Flüssigkeitsmenge wurde notiert und auf 16 μ l bestimmt. Dies entspricht genau den Herstellerangaben.

Um die Implantate in eine stabile Position zu bringen, wurden die Implantate in ein 0,5ml großes Eppendorf-Gefäß gestellt.

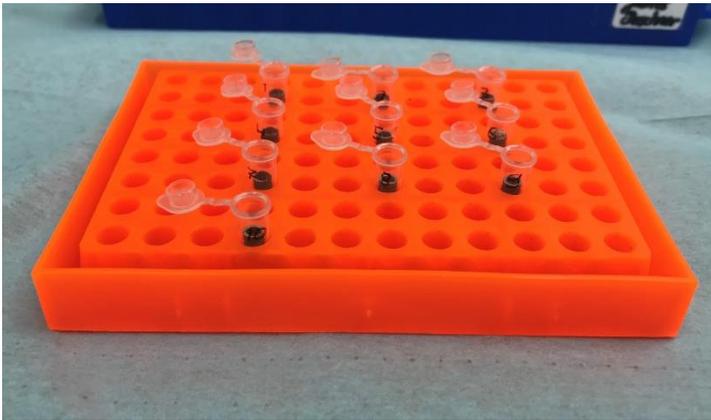


Abb. 4: Implantate in Eppendorf-Gefäß (Eigenes Foto)

Nach dem Benetzen der Innenräume der Implantate wurden die Eppendorf Gefäße nicht verschlossen, aber abgedeckt, um sie vor Staubeinfall zu schützen. Anschließend wurden die Implantatinnenräume für 24 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

Am darauffolgenden Tag, nach 24 Stunden, wurden die 10 SICAce[®] Implantat Innenräume mit 16 μ l steriler isotonischen 0,9 % NaCl Lösung (NaCl, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) angefeuchtet, um eine Probe entnehmen zu können. Die ganze Versuchsreihe erfolgte auf einem sterilen Untergrund. Je Implantat wurde eine Probe vor der Durchführung

der jeweiligen Spültechnik mit einer sterilen Papierspitze ISO #60 (VDW, München, Germany) entnommen (Abbildung 5). Dabei wurde die Papierspitze für jeweils 20 Sekunden in den Innenraum des Implantats gehalten. Um ein Umknicken der Papierspitze am Boden des Implantat Innenraumes zu vermeiden, wurde zuvor die Strecke von der Implantat Oberkante bis zum Implantat Innenraum Boden gemessen (Abbildung 5)

Die Papierspitze wurde anschließend in einem nummerierten Eppendorf-Gefäß aufbewahrt und verschlossen.

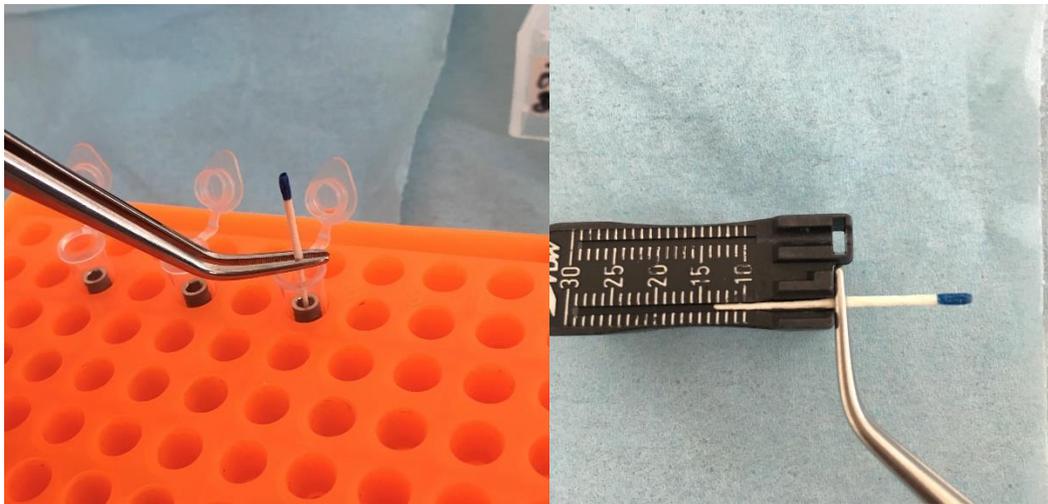


Abb. 5: Messung Papierspitzenlänge (Eigenes Foto)

Danach wurden die Implantat-Innenräume nach dem Spül- und Probeentnahmeprotokoll gereinigt (Tabelle 2).

Tab. 2: Spül- und Probe-Entnahmeprotokoll (Blaue Pfeilen stellen den zeitlichen Ablauf dar)

	Implantat 1-5					Implantat 6-10				
Lösungen	Probe	Spülen	Bürsten	Spülen	Probe	Probe	Spülen	Bürsten	Spülen	Probe
CHX 0,2%	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X
H ₂ O ₂ 10%	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X
Ethanol 70%	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X
NaCL 0,9%	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X



Die ersten fünf Implantate wurden mit 10ml der jeweiligen Lösung gespült. Zur Spülung wurde eine sterile Spritze, Discardit II, 20ml mit einer sterilen Kanüle, Luer 0,9x42mm 20G verwendet. Anschließend wurden die fünf Implantate mit einer Bürste, Interdentalbürste, Curaprox prime CPS 06, Durchmesser 1,6mm (Curaden Deutschland GmbH, Stutensee, Deutschland) in 10 aufeinander folgenden Hubbewegungen gereinigt. Nun wurden die Innenräume der Implantate erneut mit 10ml der jeweiligen Lösung gespült.

Nach der jeweiligen Spültechnik wurde eine Probe mit einer sterilen Papierspitze für jeweils 20 Sekunden entnommen und ebenfalls in ein nummeriertes Eppendorf-Gefäß gepackt und verschlossen.

Die nächsten 5 Implantat-Innenräume wurde ebenfalls mit 16µl 0,9 % NaCl-Lösung angefeuchtet, und es wurde eine Probe mit einer sterilen Papierspitze entnommen. Danach wurde der Implantat-Innenraum mit jeweils 20ml (2x10ml, damit die Spülmenge gleichbleibt) der jeweiligen Spüllösung gespült. Jedoch fand bei diesen 5 Implantaten keine zusätzliche Reinigung der Implantatinnenräume mit einer Interdentalbürste statt. Nach der Spültechnik wurde wieder eine Probe mit einer sterilen Papierspitze entnommen und in ein nummeriertes Eppendorf-Gefäß verschlossen.

Die jeweiligen Nummern der Implantate und die dazugehörigen Nummern der Eppendorf Gefäße mit den enthaltenden Papierspitzen vor und nach der Durchführung der jeweiligen Spültechnik wurden in eine Microsoft-Excel® Tabelle übertragen und festgehalten.

Nach Abschluss der Versuchsreihe wurden die gesammelten Proben in den Eppendorfgefäßen für die Identifikation der Total-Bacteria-Counts (TBC) in ein externes Labor geschickt (Oro-Dentale Microbiology/Laboratory Dres. Hauss) und mittels quantitative real-time PCR (Carpegen®PerioDiagnostik, Carpegen, Münster, Deutschland) quantifiziert. Das Labor war verblindet in Bezug auf die verwendete Spüllösung und den Zeitpunkt der Probeentnahme sowie bezüglich der Verwendung einer Bürste. Die verwendeten Implantate wurden vor und zwischen jeder Versuchsreihe gereinigt, gespült und sterilisiert.

Folgende Spüllösungen wurden verwendet:

- Chlorhexidindigluconat 0,2 % (CHX; Kressler Pharma, Wiesbaden, Deutschland)
- Ethanol 70 % (Ethanol; Otto Fischar GmbH, Saarbrücken, Deutschland)
- Wasserstoffperoxid 10 % (H₂O₂; eigene Herstellung im eigenen Labor der ZZMK, Bonn)
- Isotonische NaCl Lösung 0,9 % (NaCl; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland)

Somit ergaben sich bei einer Probeentnahme vor- und nach jeder Spültechnik insgesamt 80 Proben. 10 Proben wurden vor der jeweiligen Spültechnik und 10 Proben nach der jeweiligen Spültechnik gewonnen. Dabei wurden 4 verschiedene Lösungen verwendet.

Alle durchgeführten Versuchsreihen wurden mit einer Kamera aufgenommen, um etwaige Fehler während der Durchführung festzustellen.

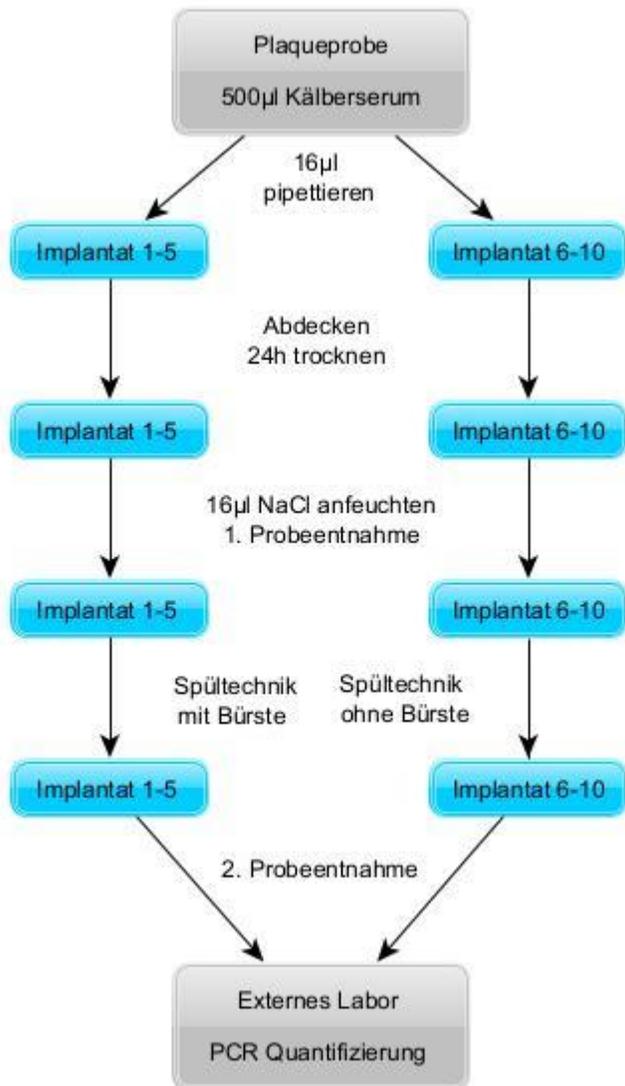


Abb. 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

2.5 Quantifizierung durch Real-Time-PCR

Für die Analyse der Bakterienproben wurde die quantitative Real-Time-PCR als Identifikationsmethode benutzt. In dieser Versuchsreihe wurden TaqMan-Sonden, auch Hydrolyse-Sonden genannt, verwendet. Wenn eine Zielsequenz vorhanden ist, hybridisiert

die Sonde unterhalb der Primerstelle und wird durch die Taq-Polymerase, welche zusätzlich eine 5'-3'-Exonuklease-Aktivität besitzt, während der Synthese des Gegenstranges am 5'-Ende abgebaut, wodurch sich Quencher und Donor-Fluorochrom voneinander entfernen und eine gesteigerte Fluoreszenz gemessen werden kann.

2.6 Statistische Analyse

Alle Proben wurden mittels Real-Time-PCR auf ihre Gesamtbakterienzahl (Total-Bacterial-Counts; TBC) untersucht und mittels Microsoft-Excel[®] statistisch ausgewertet, visualisiert und archiviert.

Weiter verarbeitet wurden die Daten mit SPSS für Windows[©] (SPSS GmbH, München, Deutschland). Als Modell wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Zur Durchführung der ANOVA müssen zwei Grundannahmen getroffen werden. Es muss eine Normalverteilung der Residuen vorliegen und eine Varianzhomogenität bestehen. Die Daten zeigten keine signifikant unterschiedlichen Varianzen zwischen den Gruppen und keine Heteroskedastizität (Breusch-Pagan-Test: $p=0,114$). Die Residuen sind nicht signifikant nicht-normalverteilt (KS: $p=0,2$; Shapiro-Wilk: $p=0,423$). Die Grundannahmen für die ANOVA sind also erfüllt.

Um die erhaltenen Daten in Relation zu setzen, wurde die LogDifferenzen der Reduktion der Total-Bacteria-Counts (TBC) vor und nach der jeweiligen Reinigungstechnik verwendet.

Folgende Nullhypothesen wurden dabei aufgestellt:

1. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Lösung A und Lösung B.
2. Es besteht kein signifikanter Unterschied, ob zusätzlich eine Bürste eingesetzt wurde oder nicht.

Das Signifikanzniveau liegt bei beiden Tests bei $\alpha \leq 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeiner Überblick

Es wurden insgesamt 80 Proben zur Auswertung herangezogen. Diese 80 Proben stellen sich folgendermaßen zusammen: Je Implantat eine Probe vor und nach Innenraum Desinfektion. Insgesamt 10 Implantate (5 mit Bürste und 5 ohne Bürste), mit jeweils 4 verschiedenen Spüllösungen und je Implantat zwei Proben (vor und nach Innenraum Desinfektion).

Die statistische Auswertung der erhaltenen Daten zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Bakterienzahlen unabhängig davon, ob eine Bürste verwendet wurde oder nicht und das bei allen verwendeten Spüllösungen ($F(3,32)=30,247; p<0.001$; Tabelle 3).

Die kombinierte Anwendung von Bürste und Spülung resultierte in einer mittleren Reduktion der TBC von 50,0 % (95 % CI 33.9 – 66.1), die ausschließliche Spülung ergab eine mittlere Reduktion der TBC von 65,2 % (95 % CI 51.8 – 78.6). Kein signifikanter Unterschied konnte festgestellt werden ob eine Bürste verwendet wurde oder nicht ($F(1,32)=1,882$; $p=0.18$; Tabelle 3).

Tab. 3: Statische Berechnungen der Labordaten für 40 Proben mit oder ohne Bürste

Tests der Zwischensubjekteffekte								
Abhängige Variable:								
Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta- Quadrat	Dezent. Parameter	Beobachtete Trennschärfe ^b
Korrigiertes Modell	46,111 ^a	7	6,587	13,554	0,000	0,748	94,879	1,000
Konstanter Term	80,990	1	80,990	166,647	0,000	0,839	166,647	1,000
Brush	0,915	1	0,915	1,882	0,180	0,056	1,882	0,265
Solution	44,099	3	14,700	30,247	0,000	0,739	90,740	1,000
Brush * Solution	1,097	3	0,366	0,753	0,529	0,066	2,258	0,192
Fehler	15,552	32	0,486					
Gesamt	142,653	40						
Korrigierte Gesamtvariati on	61,663	39						
a. R-Quadrat = ,748 (korrigiertes R-Quadrat = ,693)								
b. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet								

3.2 Reduktion der Bakterienzahlen der jeweiligen Spüllösungen

Die durchschnittliche LogTBC (vorher) minus LogTBC (nachher) bei der Gruppe Ethanol lag bei 0,75 (0,30 1,20). Bei H₂O₂ lag die Differenz bei 3,23 (2,78 3,68). Für CHX wurde 1,03 (0,58 1,48) gemessen und für NaCl 0,68 (0,23 1,13) (Tabelle 4).

Tab. 4: Differenz LogTBC (vorher) - LogTBC (nachher)

Differenz LogTBC (vorher) - LogTBC (nachher)				
Abhängige Variable:				
Solution	Mittelwert		95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alc	0,751		0,301	1,200
H ₂ O ₂	3,227		2,778	3,676
CHX	1,032		0,583	1,482
NaCl	0,681		0,232	1,131

Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion der TBC um 52,8 % (95 % CI 26,0 % bis 69,9 %) für Ethanol. Ähnliche Werte ergaben sich für CHX 64,4 % (95 % CI 44,2 % bis 77,3 %) und NaCl 49,4 % (95 % CI 20,7 % bis 67,7 %) (Tabelle 5).

Die Reduktion der TBC bei H₂O₂ hingegen lag bei durchschnittlich 96 % (95 % CI 93,8% bis 97,5 %) der Anfangs-TBC (Tabelle 5).

Tab. 5: Reduktion der TBC in Prozent

Reduktion der TBC in Prozent				
	Mittelwert		95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alc	52,8		26,0	69,9
H2O2	96,0		93,8	97,5
CHX	64,4		44,2	77,3
NaCl	49,4		20,7	67,7

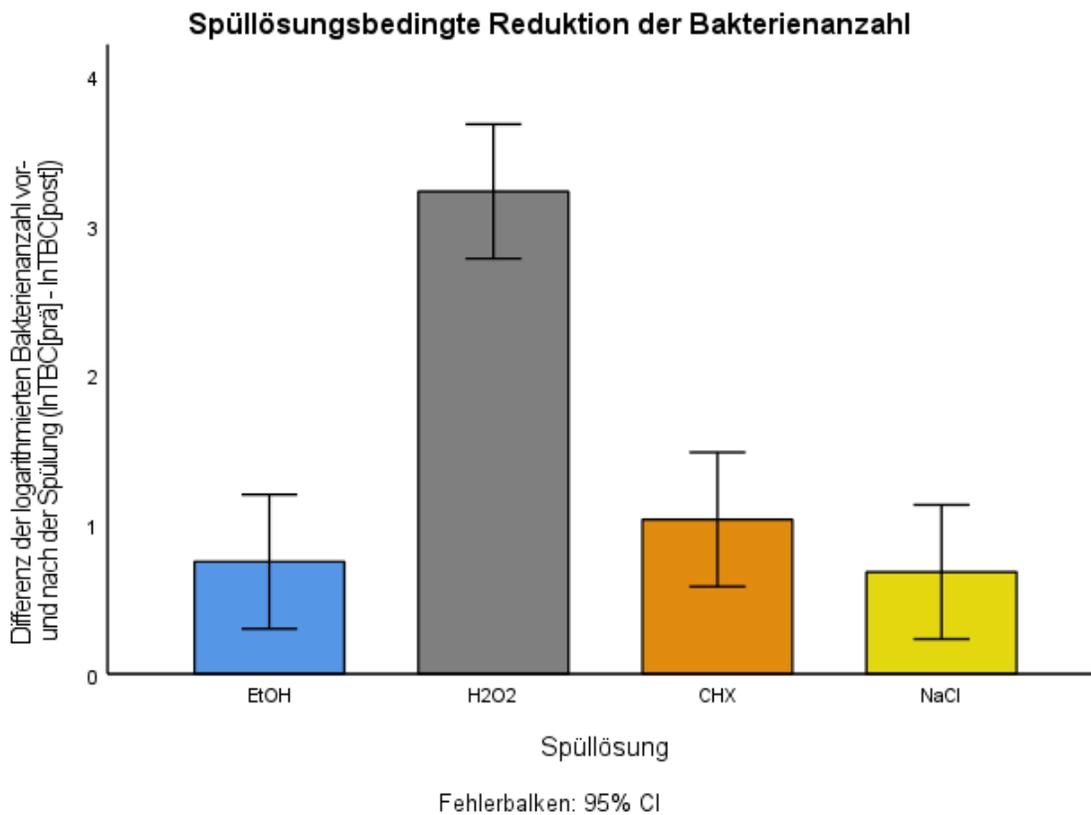


Abb. 7: Reduktion der TBC (logarithmiert) der getesteten Spüllösungen

3.3 Vergleich Spüllösungen untereinander

Vergleicht man die Spüllösungen untereinander und untersucht welche Spüllösung gegenüber einer anderen Spüllösung einen signifikanten Unterschied zeigt, dann zeigt sich dies nur bei H₂O₂ gegenüber CHX, Ethanol und NaCl (alle p-Werte <0.001; Tabelle 6). Bei Ethanol vs. CHX vs. NaCl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

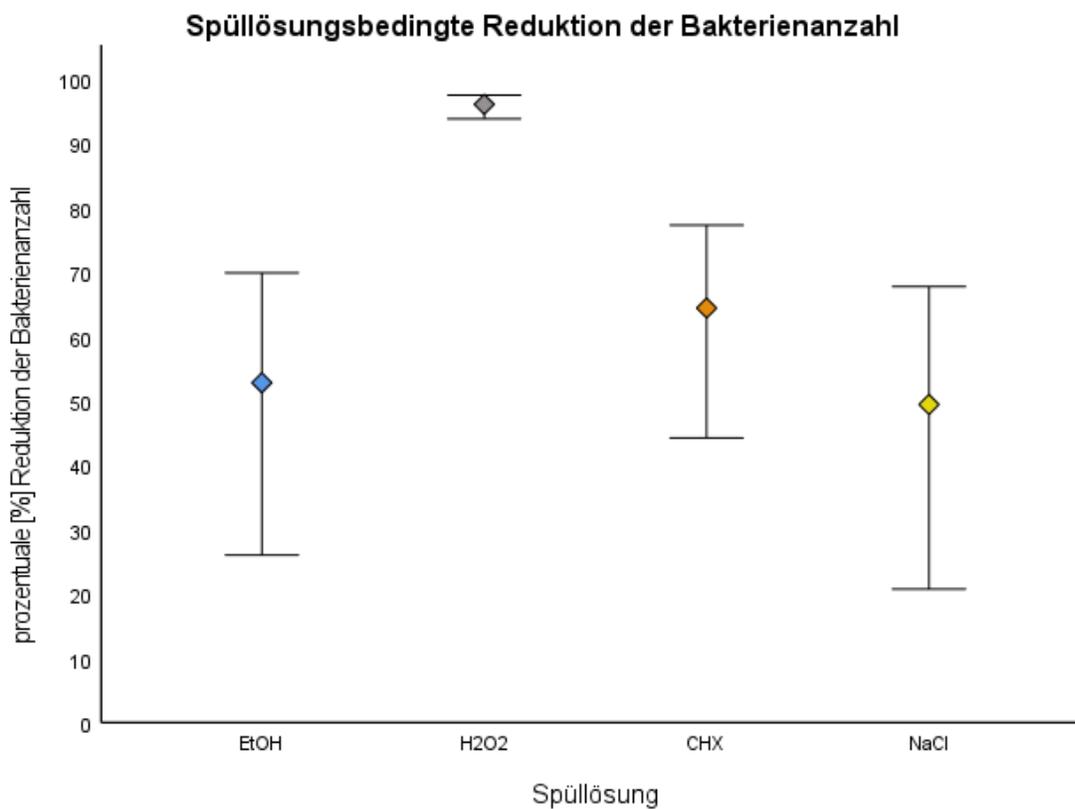


Abb. 8: Reduktion der TBC der jeweiligen Spüllösungen

Tab. 6: Vergleich der Spüllösungen untereinander (Log Differenzen)

Vergleich der Spüllösungen untereinander						
Abhängige Var	LogDif					
Bonferroni						
(I) Solution		Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Alc	H2O2	-2,4768	0,31177	0,000	-3,3536	-1,6000
	CHX	-0,2820	0,31177	1,000	-1,1588	0,5948
	NaCl	0,0690	0,31177	1,000	-0,8078	0,9458
H2O2	Alc	2,4768	0,31177	0,000	1,6000	3,3536
	CHX	2,1948	0,31177	0,000	1,3180	3,0716
	NaCl	2,5458	0,31177	0,000	1,6690	3,4226
CHX	Alc	0,2820	0,31177	1,000	-0,5948	1,1588
	H2O2	-2,1948	0,31177	0,000	-3,0716	-1,3180
	NaCl	0,3510	0,31177	1,000	-0,5258	1,2278
NaCl	Alc	-0,0690	0,31177	1,000	-0,9458	0,8078
	H2O2	-2,5458	0,31177	0,000	-3,4226	-1,6690
	CHX	-0,3510	0,31177	1,000	-1,2278	0,5258
Grundlage: beobachtete Mittelwerte.						
*. Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe ,05 signifikant.						

4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde die Reduktion von Bakterienzahlen im Inneren eines Implantatsystems im Hinblick auf vier unterschiedliche Spüllösungen untersucht. Dabei konnte mit allen vier Spüllösungen eine Reduktion erzielt werden. Mit H_2O_2 konnte eine durchschnittliche Reduktion von 96 % erreicht werden. Alle anderen Spüllösungen zeigten durchschnittliche Reduktionen von 52,8 % mit Ethanol, 64,4 % mit CHX und 49,4 % mit NaCl. Untereinander ergab sich nur gegenüber H_2O_2 ein signifikanter Unterschied zu Ethanol, CHX oder NaCl. Zusätzlich wurde noch der Einsatz einer Bürste ausgewertet, bei der jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Anwendung bewiesen werden konnte. Die Reduktion von Bakterien ist bei der Behandlung und/oder Vorsorge einer Periimplantitis entscheidend.

4.1 Material und Methoden

In dieser *in-vitro* Studie wurden 10 Implantate eines Herstellers verwendet. Die Implantate bestehen nur aus dem Implantatkörper und nicht aus einem zusätzlichem Abutment oder einer Suprakonstruktion. Gereinigt wurde der innere Anteil des Implantatkörpers (Abb. 2). Durch den Versuchsaufbau und die untersuchten Stellen, lässt sich kein Rückschluss auf etwaige Einflüsse der Ergebnisse durch die Abutmentverbindung und/oder Suprakonstruktion ziehen. In anderen Studien konnte bereits ein Zusammenhang der Abutment-Suprakonstruktion als Keimreservoir und einer Periimplantitis gezeigt werden (Harder et al. 2010). Die Implantatinnenräume wurden mit den gewonnenen Plaqueproben benetzt und getrocknet. Die Plaqueproben für das Aliquot wurden von erwachsenen Probanden mit Parodontitis aus dem studentischen klinischen Kurs der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Bonn gewonnen. Die Plaqueproben und die Anzahl der Implantate dient somit nur als Stichprobe und ist aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Implantate nicht repräsentativ. Alle Patienten gaben freiwillig nach eingehender Aufklärung eine anonyme Plaqueprobe ab. Da die jeweiligen Spüllösungen zu

unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht wurden, mussten auch die Plaqueproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelt werden, wodurch sich zwangsläufig eine unterschiedliche Anzahl an Bakterien ergibt. Um diese Problematik zu beheben, wurde nicht die totale bakterielle Reduktion berücksichtigt, sondern die relative Reduktion in Prozent. Dadurch können die unterschiedlichen Anzahlen an Bakterien verglichen werden. Die Überlegung, eine Basis-Aliquot zum Beginn der Versuchsreihen einzufrieren, um gleichartige Ausgangskonzentrationen von TBC zu haben, wurde von einem Experten des Untersuchungslabor verworfen. Das Einfrieren hätte womöglich nicht abzuschätzende Einflüsse auf die Ergebnisse gehabt. Der Versuchsaufbau wurde möglichst einfach gestaltet und für alle vier Spüllösungen exakt gleich durchgeführt. Dabei wurde eine Kamera zur Versuchsdokumentation verwendet, um eventuelle Fehler im Nachhinein erkennen zu können. Verwendet wurde nur gängige Instrumente, die sich im Praxisalltag wiederfinden lassen. Somit kann trotz einer *in-vitro* Studie ein Bezug *in-vivo* genommen werden.

Zur mikrobiellen Analyse wurde die Real-Time-PCR benutzt, da diese Methode bereits in vorherigen Veröffentlichungen zur Besiedlung von Implantatinnenräumen benutzt wurde (Jervøe-Storm et al. 2015). Dieser Methode ist die Kultivierung entgegenzusetzen (Jervøe-Storm et al. 2005). Im Gegensatz zur Kultivierung unterscheidet die Real-Time-PCR nicht zwischen lebendigen und toten Bakterien (Loomer 2004).

Da die Bakterien bei der Probegewinnung und anschließender Trocknung nicht überlebensfähig sind, wurde die Kultivierung nicht als Bestimmungsmethode gewählt. Die Real-Time-PCR ist nicht auf überlebende Bakterien angewiesen, sondern zeigt eine Kombination aus übriggebliebenen Bakterienresten und überlebenden Bakterien. Wenn eine Reduktion mit der Real-Time-PCR nachgewiesen werden kann, dann wäre der Unterschied bei der Kultivierung noch deutlicher. Ein weiterer Vorteil der Real-Time-PCR ist der Nachweis auf niedrigerem Niveau als bei der Kultivierung. Mindestens 10^3 versus 10^4 . Dadurch könne auch kleinere Bakterienmengen ausgewertet werden. Diese Vorteile gegenüber konventionellen Kultivierungsmethoden oder der Mikroskopie biete eine viel genauere Grundlage für die Bewertung verschiedener Spülprotokolle. Zudem ist der mögliche

Nachweis von abgestorbenen Bakterien kein grundsätzliches Problem. Die Absicht war es, die Entfernung und nicht das Abtöten von Bakterien zu messen.

4.2 Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurden vier Spüllösungen miteinander verglichen. Zusätzlich wurde der Einsatz einer Bürste untersucht. H_2O_2 konnte die größte mittlere relative Reduktion der Bakterienzahlen nachgewiesen werden. Dabei ist zu erwähnen, dass die verwendete H_2O_2 Lösung 10 % ist. Häufig werden in Zahnarztpraxen H_2O_2 Lösung von 3-5 % verwendet. 10 % H_2O_2 Lösungen werden z.B. für ein Bleaching der Zähne benutzt. In andere Studien zur Reduktion von Bakterien wurde ebenfalls 10 % und oder 3 % H_2O_2 Lösungen benutzt, welches jeweils eine gute Reduktion der Bakterienzahlen zeigten (Alt et al. 1999; Ntrouka et al. 2011)

Bei allen Spüllösungen konnten im Mittelwert eine Reduktion der Bakterienzahlen bewirken, egal, ob eine Bürste benutzt wurde oder nicht. Interessant dabei ist, dass der zusätzliche Einsatz einer Bürste in den jeweiligen Spülprotokollen keine signifikante Steigerung der Reduktion erwirken konnte. Eher zeigte sich der gegenteilige Effekt. Der Einsatz einer Bürste hatte im Vergleich zum Spülprotokoll ohne Bürste zu einer Verringerung der Reduktion geführt. Ausnahme ist die Gruppe mit CHX 0,2 %, bei der Versuchsreihe wurde mit dem zusätzlichen Einsatz einer Bürste eine Steigerung der Reduktion der Bakterienzahlen erzielt.

Vermutlich ist dieser Effekt auf das Trocknen der Plaqueproben im Inneren des Implantats zurückzuführen. Durch das Trocknen der Plaqueproben kleben die Bakterien auf der Innenseite des Implantats fest. Die Implantate wurde vor der Probeentnahme zwar wieder mit NaCl 0,9 % angefeuchtet, dadurch wurden die Bakterien jedoch vermutlich nicht von der Oberfläche vollständig gelöst. Der Einsatz einer Bürste könnte dadurch zu einem gesteigerten Lösen von Bakterien an der Inneren Implantatoberfläche geführt haben, als eine reine Spülung. Dabei wären bei der Probeentnahme mehr Bakterien von der Papierspitze aufgenommen worden, was eine höhere Restanzahl von Bakterien suggerieren hätte. Demzufolge könnten die Ergebnisse unter Umständen leicht verzerrt worden sein. Ein

signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden. An dieser Stelle der Diskussion muss erwähnt werden, dass die Beschichtung der Implantate dieser Studie nicht mit einem echten Biofilm vergleichbar ist, wie er *in-situ* Implantaten gefunden wird. Dies stellt eine Einschränkung dieser Studie dar, die akzeptiert wurde, um die meisten Fragen *in-vitro* vergleichen zu können. Es muss angenommen werden, dass der künstliche „Biofilm“ in der inneren Kammer der Implantate lediglich eine Beschichtung oder klebrige Schicht aus Bakterien und getrocknetem Kälberserum war. Daher ist die Verwendung der Bürste in der Studie nicht vollständig mit einer klinischen Situation vergleichbar, da die Bürste bakterielle Trümmer möglicherweise freigesetzt und somit die Ergebnisse verfälscht haben kann. Dennoch konnte der Einsatz einer Bürste in mehreren Studien als sinnvoll erachtet werden, da ein Biofilm nicht alleine durch Spülmaßnahmen entfernt werden kann. Eher muss die Entfernung eines Biofilms in der Innenkammer alleine durch Spülen als nahezu unmöglich angesehen werden (Dostie et al. 2017).

4.3 Literaturvergleich

Eine Besiedlung des periimplantären Gewebes mit Mikroorganismen kann auch aus dem Inneren eines Implantatsystems erfolgen (Cosyn et al. 2011; Jervøe-Storm et al. 2015; Penarrocha-Oltra et al. 2016). Zusätzlich stehen Endotoxinen dieser Verbindungsweg offen (Harder et al. 2010; Harder et al. 2012). Dieser Verbindungsweg aus dem inneren Teil eines Implantats steht im Verdacht einen Knochenverlust bzw. eine Periimplantitis hervorzurufen oder zu verstärken. In einer Studie, bei der 15 Implantate nicht einheilten und somit als fehlgeschlagen definiert wurden, wurde ein dünner durchlässiger Raum und Mikroorganismen auf Ebene der Implantat/Abutment-Verbindung gefunden. Es wurde vermutet, dass ein Eindringen von Mikroorganismen in den Mikrospace auf Knochenniveau ein Risiko für Knochenrückgang durch Bakterienbesiedlung darstellt (Covani et al. 2006). Wenn daher während einer unterstützenden Therapie oder aus anderen Gründen die Suprakonstruktion und das Abutment entfernt werden müssen, ist es wichtig, die Innenkammer vor dem erneuten Einbringen des Abutments und der Restauration zu dekontaminieren. Eine kürzlich veröffentlichte Studie einer US-amerikanischen Universität

zeigte, dass ca. 1/3 der untersuchten Patienten und 1/5 aller gemessenen Implantate eine Periimplantitis aufwiesen. Als Hauptrisikofaktoren für Periimplantitis erwiesen sich schlechtsitzende oder schlecht gestaltet festsitzende und zementierte Restaurationen sowie Parodontitis in der Anamnese (Kordbacheh Changi et al. 2019). In einer sehr aktuellen Veröffentlichung wurden diese Aspekte in Kombination mit anderen Faktoren wie lokaler Entzündung, Grad der Compliance, Verhältnis von Knochenverlust/Alter und verbleibenden Taschen ≥ 5 mm als nützlich befunden, um Personen mit einem Risiko für die Entwicklung von Periimplantitis zu identifizieren (Heitz-Mayfield und Salvi 2018). Die primären Hypothesen umfassten, welches Verfahren zu einer höheren TBC-Reduktion in der inneren Kavität eines zweiteiligen Implantats führen würde. In einer In-vivo-Studie über einen Monat an Zahnimplantaten wurden nach Spülen mit 0,12 % Chlorhexidin sowohl äußerlich als auch innerlich nach Entfernung der Abutments keine Effekte festgestellt. Es wurde der Schluss gezogen, dass Chlorhexidin in einem Dekontaminationsprotokoll nicht wirksam war (Romanos et al. 2016). Ebenso identifizierte ihre Studie keine lebenden Bakterien. Sie bestimmten Bakterienprofile von Proben mit Hilfe des Mikroarrays zur Identifizierung menschlicher oraler Mikroben (Romanos et al. 2016). Eine aktuelle Studie fand keine überlegene Wirkung im Vergleich von 0,9 % NaCl, Tetracyclin-Paste, 1 % Chlorhexidin-Gel, 35 % Phosphorsäure-Gel oder einer neuartigen chemischen Formel (0,3 % Cetrimid, 0,1 % Chlorhexidin und 0,5 % EDTA) auf SLA-Titanscheiben (Dostie et al. 2017). Sie quantifizierten Bakterien aus rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Implantatoberflächen und lebende Bakterien mit konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie (Dostie et al. 2017). In der Studie wurde der Spülung mit 10 % H_2O_2 noch 0,125 % Phosphorsäure als Stabilisator zugesetzt. Eine zusätzliche Wirkung der Säure auf die Bakterien ist wahrscheinlich zu vernachlässigen, da der Einfluss des Stabilisators durch die Wirkung von 10 % H_2O_2 überlegen ist. In einer Studie wurden zwei Zentimeter lange Stücke von Polyurethan- und Silikonschläuchen, wie sie auf Intensivstationen verwendet werden, mit Bakterien kontaminiert, die aus Blutkulturen von Patienten mit katheterbedingter Blutvergiftung gewonnen wurden. 3 % Wasserstoffperoxid reduzierte nicht nur das Bakterienwachstum, sondern sorgte auch für eine effektive Prophylaxe aufgrund langanhaltender antibakterieller Wirkungen *in-vitro* (Alt et al. 1999). In einer weiteren *in-vitro* Studie wurden sieben

verschiedene Lösungen auf Titanscheiben auf ihre Fähigkeit getestet, aus Speichel stammende dentale Biofilme zu entfernen (Ntrouka et al. 2011). Unter den sieben Lösungen wurden 10 % Wasserstoffperoxid, 0,2 % Chlorhexidin und steriles Wasser untersucht. Das Abtöten von Bakterien wurde anhand der Anzahl der verbleibenden koloniebildenden Einheiten (KBE) gemessen, die nach anaerober Kultivierung verblieben. Chlorhexidin war sterilem Wasser überlegen ($p = 0,032$) und H_2O_2 war sterilem Wasser bzw. Chlorhexidin überlegen ($p < 0,002$), was die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützt. Eine weitere *in-vitro* Studie testete verschiedene Lösungen, darunter 3 % H_2O_2 und 0,2 % Chlorhexidin, auf Titanscheiben mit menschlichem oralem Biofilm. Biofilm wurde auf Titanscheiben erzeugt, die in eine Acrylschiene eingesetzt waren und 12 h von Freiwilligen getragen wurden. Hier wurden Mikroskopie und quantitative Assays eingesetzt, um den Anteil von lebenden und aktiven Zellen sowie toten und inaktiven Zellen zu bestimmen (Gosau et al. 2010). Chlorhexidin und H_2O_2 zeigten eine deutliche bakterizide Wirkung gegen anhaftende Bakterien. Angesichts dieser Daten kann man davon ausgehen, dass die restlichen TBC in dieser Studie teilweise aus toten oder beschädigten Bakterien bestanden haben könnten

4.4 Stärken / Schwächen

Zu den Stärken der Studie zählt, dass immer derselbe Implantattyp verwendet wurde und somit eine Variable aufgrund unterschiedlicher Implantatinnenräume eliminiert werden konnte. Der Ablauf wurde ebenfalls standardisiert und in anwenderfreundliche Schritte aufgeteilt. Zudem wurden die Untersuchungen von ein und der selben Person durchgeführt. Die Auswertung der Proben wurde ebenfalls von ein und dem selben verblindeten Labor ausgewertet. Das Limit bzw. die Schwächen der Studie ergeben sich aus der kleinen Anzahl der untersuchten Implantate, welche aus Kostengründen mehrfach verwendet werden mussten. Daraus resultiert, dass für jede Versuchsreihe neue Plaqueproben gesammelt werden mussten und somit eine Varianz in der Probenqualität entsteht. Da es sich bei der Studie um eine *in-vitro* Studie handelt, befindet sich bei der Untersuchung der Implantatinnenräume kein echter Biofilm auf der Implantatinnenseite, sondern getrocknetes klebriges Kälberserum mit undefinierten Bakterien.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, eine effektive, wirksame und simple Methode zur Desinfektion eines Innenraumes von einem Implantatsystem zu evaluieren. Dazu wurden drei gängige Spüllösungen H₂O₂ 10 %, CHX 0,2 %, und Ethanol 70 % mit NaCl 0,9 % als Kontrolle verglichen. Alle drei Spüllösungen weisen eine bakterienreduzierende Wirkung auf und finden häufig in Zahnarztpraxen Anwendung. Um alle vier Spüllösungen miteinander vergleichen zu können, wurde ein einfaches und anwenderfreundliches Spülprotokoll entwickelt. Durchgeführt wurde dieses Spülprotokoll an 10 SICAce[®] Implantaten. Dabei wurden die Innenräume von 10 Implantaten mit anonymen Plaque-Proben benetzt und 24 Stunden getrocknet. Anschließend wurden die Implantate mit den unterschiedlichen Spüllösungen gespült. Bei der Hälfte der jeweils zu reinigenden Implantaten wurde zusätzlich noch eine handelsübliche Interdentalbürste verwendet. Vor und nach jeder Reinigung wurde eine Probe genommen und mittels PCR- Methode ausgewertet. Die spätere statistische Analyse ergab eine relative Reduktion der Bakterienzahl um:

H₂O₂: 96,0 %

CHX: 64,4 %

Ethanol: 52, 8%

NaCl: 49,4 %

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass H₂O₂ eine deutlich bessere Reduktion der Bakterienzahl zeigt als die anderen drei Spüllösungen. Eine zusätzliche Anwendung einer Bürste im Implantatinnenraum konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen. Insgesamt wurden 80 Proben gesammelt und ausgewertet. Die gewonnenen Daten und Ergebnisse geben Hinweis darauf, dass eine deutliche Reduktion der Bakterienzahlen möglich ist. Fraglich ist jedoch, ob *in-vivo* diese Methode Anwendung findet, da bei keiner routinemäßigen Implantatkontrolle die Suprakonstruktion inklusive Abutment entfernt wird und somit gereinigt werden kann. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang des

Innenraumes eines Implantates mit den umliegenden Geweben nachgewiesen werden. Es besteht ein Verbindungsweg und damit auch ein Austausch von Mikroorganismen. Diese Untersuchung hat einen wichtigen Beitrag bei der Bekämpfung von Mikroorganismen im Implantatinnenraum. Somit ist bei einer Periimplantitis Therapie die Frage der Notwendigkeit einer Reinigung dieses Schlupfwinkels gestellt. Eine exakte Aussage über die Reduktion ist jedoch nicht möglich, da es sich um eine *In-Vitro*-Studie handelt.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Aufbau zweiteiliges Implantat (Quelle: Bayerische Landeszahnärztekammer https://www.zahn.de/zahn/web.nsf/id/pa_was_ist_ein_zahnimplantat.html)	13
Abb. 2: Implantatinnenraum (zur Verfügung gestellt von der Firma SIC-Invent, Basel, Schweiz)	15
Abb. 3: Implantatinnenraum (zur Verfügung gestellt von der Firma SIC-Invent, Basel, Schweiz)	25
Abb. 4: Implantate in Eppendorf-Gefäß (Eigenes Foto)	26
Abb. 5: Messung Papierspitzenlänge (Eigenes Foto)	27
Abb. 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	30
Abb. 7: Reduktion der TBC (logarithmiert) der getesteten Spüllösungen	35
Abb. 8: Reduktion der TBC der jeweiligen Spüllösungen	36

7. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Beispielhafte Auflistung von Implantatsystemen nach Herstellern	10
Tab. 2: Spül- und Probe-Entnahmeprotokoll (Blaue Pfeilen stellen den zeitlichen Ablauf dar)	28
Tab. 3: Statische Berechnungen der Labordaten für 40 Proben mit oder ohne Bürste	33
Tab. 4: Differenz LogTBC (vorher) - LogTBC (nachher)	34
Tab. 5: Reduktion der TBC in Prozent	35
Tab. 6: Vergleich der Spüllösungen untereinander (Log Differenzen)	37

8. Literaturverzeichnis

Al-Ahmad, Ali; Muzafferiy, Fariba; Anderson, Annette C.; Wölber, Johan P.; Ratka-Krüger, Petra; Fretwurst, Tobias et al. (2018): Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning. In: *Journal of medical microbiology* 67 (3), S. 332–340. DOI: 10.1099/jmm.0.000682.

Albrektsson, T.; Zarb, G.; Worthington, P.; Eriksson, A. R. (1986): The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1 (1), S. 11–25.

Albrektsson, Tomas; Wennerberg, Ann (2004): Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. In: *The International journal of prosthodontics* 17 (5), S. 536–543.

Albrektsson, T. und Isidor, F. (1994): European Workshop on periodontology. 1st proceedings of the 1st European Workshop on periodontology, Charter House at Ittingen, Thurgau, Switzerland, February 1-4, 1993. London, Chicago [etc.]: Quintessence (Quintessence books).

Alt, E.; Leipold, F.; Milatovic, D.; Lehmann, G.; Heinz, S.; Schömig, A. (1999): Hydrogen peroxide for prevention of bacterial growth on polymer biomaterials. In: *The Annals of thoracic surgery* 68 (6), S. 2123–2128. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00832-2.

Apatzidou, Danae; Lappin, David F.; Hamilton, Graham; Papadopoulos, Christos A.; Konstantinidis, Antonis; Riggio, Marcello P. (2017): Microbiome of peri-implantitis affected and healthy dental sites in patients with a history of chronic periodontitis. In: *Archives of oral biology* 83, S. 145–152. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.07.007.

Augenstein, Dorothee (2007): Dissertation zur bakteriellen Besiedlung bei Implantatsuprakonstruktionen.

Berglundh, Tord; Armitage, Gary; Araujo, Mauricio G.; Avila-Ortiz, Gustavo; Blanco, Juan; Camargo, Paulo M. et al. (2018): 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. In: *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, S286-S291. DOI: 10.1111/jcpe.12957.

Berglundh, Tord; Persson, Leif; Klinge, Björn (2002): A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. In: *Journal of clinical periodontology* 29 Suppl 3, 197-212; discussion 232-3. DOI: 10.1034/j.1600-051x.29.s3.12.x.

Biscopig, Stephanie (2014): Mikrobiologische Untersuchung zur Abdichtung des Implantat-Abutment-Interface im in-vitro-Versuch. Universitätsbibliothek Gießen.

Brånemark, Per-Ingvar (Hg.) (1986): Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. 1. reprinting. Chicago, London, Berlin, São Paulo, Tokyo: Quintessence Publishing Co (Quintessence books).

Broggini, N.; McManus, L. M.; Hermann, J. S.; Medina, R. U.; Oates, T. W.; Schenk, R. K. et al. (2003): Persistent acute inflammation at the implant-abutment interface. In: *Journal of dental research* 82 (3), S. 232–237. DOI: 10.1177/154405910308200316.

Buch, R. S. R.; Weibrich, G.; Wagner, W. (2003): Erfolgskriterien in der Implantologie. In: *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG* 7 (1), S. 42–46. DOI: 10.1007/s10006-002-0432-1.

Castillo, Yormaris; Delgadillo, Nathaly Andrea; Neuta, Yineth; Iniesta, Margarita; Sanz, Mariano; Herrera, David et al. (2023): Design and validation of a quantitative polymerase chain reaction test for the identification and quantification of uncultivable bacteria associated with periodontitis. In: *Archives of oral biology* 154, S. 105758. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105758.

Caton, Jack G.; Armitage, Gary; Berglundh, Tord; Chapple, Iain L. C.; Jepsen, Søren; Kornman, Kenneth S. et al. (2018): A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. In: *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, S1-S8. DOI: 10.1111/jcpe.12935.

Cosyn, Jan; van Aelst, Louis; Collaert, Bruno; Persson, G. Rutger; Bruyn, Hugo de (2011): The peri-implant sulcus compared with internal implant and suprastructure components: a microbiological analysis. In: *Clinical implant dentistry and related research* 13 (4), S. 286–295. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00220.x.

Covani, Ugo; Marconcini, Simone; Crespi, Roberto; Barone, Antonio (2006): Bacterial plaque colonization around dental implant surfaces. In: *Implant dentistry* 15 (3), S. 298–304. DOI: 10.1097/01.id.0000226823.58425.19.

Das News-Portal der Zahnärztlichen Mitteilungen (2023): 1,3 Millionen Zahnimplantate pro Jahr. Online verfügbar unter <https://www.zm-online.de/news/detail/13-millionen-zahnimplantate-pro-jahr>, zuletzt aktualisiert am 22.03.2023, zuletzt geprüft am 13.01.2024.

Derks, Jan; Tomasi, Cristiano (2015): Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. In: *Journal of clinical periodontology* 42 Suppl 16, S158-71. DOI: 10.1111/jcpe.12334.

do Nascimento, Cássio; Miani, Paola Kirsten; Pedrazzi, Vinícius; Gonçalves, Reginaldo Bruno; Ribeiro, Ricardo Faria; Faria, Adriana Cláudia Lapria et al. (2012): Leakage of saliva through the implant-abutment interface: in vitro evaluation of three different implant connections under unloaded and loaded conditions. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 27 (3), S. 551–560.

Dostie, Sebastien; Alkadi, Lubna T.; Owen, Gethin; Bi, Jiarui; Shen, Ya; Haapasalo, Markus; Larjava, Hannu S. (2017): Chemotherapeutic decontamination of dental implants colonized by mature multispecies oral biofilm. In: *Journal of clinical periodontology* 44 (4), S. 403–409. DOI: 10.1111/jcpe.12699.

Ezzo, Paul J.; Cutler, Christopher W. (2003): Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. In: *Periodontology 2000* 32, S. 24–35. DOI: 10.1046/j.0906-6713.2003.03203.x.

Ferrigno, Nicola; Laureti, Mauro; Fanali, Stefano; Grippaudo, Guido (2002): A long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Part I: Ten-year life table analysis of a prospective multicenter study with 1286 implants. In: *Clinical oral implants research* 13 (3), S. 260–273. DOI: 10.1034/j.1600-0501.2002.130305.x.

Francisco, Helena; Finelle, Gary; Bornert, Fabien; Sandgren, Rebecca; Herber, Valentin; Warfving, Nils; Pippenger, Benjamin E. (2021): Peri-implant bone preservation of a novel, self-cutting, and fully tapered implant in the healed crestal ridge of minipigs: submerged vs. transgingival healing. In: *Clinical oral investigations* 25 (12), S. 6821–6832. DOI: 10.1007/s00784-021-03970-0.

Fransson, Christer; Lekholm, Ulf; Jemt, Torsten; Berglundh, Tord (2005): Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. In: *Clinical oral implants research* 16 (4), S. 440–446. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2005.01137.x.

Galassi, F.; Kaman, W. E.; Anssari Moin, D.; van der Horst, J.; Wismeijer, D.; Crielaard, W. et al. (2012): Comparing culture, real-time PCR and fluorescence resonance energy transfer technology for detection of *Porphyromonas gingivalis* in patients with or without peri-implant infections. In: *Journal of periodontal research* 47 (5), S. 616–625. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2012.01474.x.

Gosau, Martin; Hahnel, Sebastian; Schwarz, Frank; Gerlach, Till; Reichert, Torsten E.; Bürgers, Ralf (2010): Effect of six different peri-implantitis disinfection methods on in vivo human oral biofilm. In: *Clinical oral implants research* 21 (8), S. 866–872. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01908.x.

Gross, M.; Abramovich, I.; Weiss, E. I. (1999): Microleakage at the abutment-implant interface of osseointegrated implants: a comparative study. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 14 (1), S. 94–100.

Guindy, J. S.; Besimo, C. E.; Besimo, R.; Schiel, H.; Meyer, J. (1998): Bacterial leakage into and from prefabricated screw-retained implant-borne crowns in vitro. In: *Journal of oral rehabilitation* 25 (6), S. 403–408. DOI: 10.1046/j.1365-2842.1998.00261.x.

Harder, Sönke; Dimaczek, Birka; Açil, Yaha; Terheyden, Hendrik; Freitag-Wolf, Sandra; Kern, Matthias (2010): Molecular leakage at implant-abutment connection--in vitro investigation of tightness of internal conical implant-abutment connections against endotoxin penetration. In: *Clinical oral investigations* 14 (4), S. 427–432. DOI: 10.1007/s00784-009-0317-x.

Harder, Sönke; Podschun, Rainer; Grancicova, Livia; Mehl, Christian; Kern, Matthias (2013): Analysis of the intrainplant microflora of two-piece dental implants. In: *Clinical oral investigations* 17 (4), S. 1135–1142. DOI: 10.1007/s00784-012-0805-2.

Harder, Sönke; Quabius, Elgar Susanne; Ossenkop, Lars; Kern, Matthias (2012): Assessment of lipopolysaccharide microleakage at conical implant-abutment connections. In: *Clinical oral investigations* 16 (5), S. 1377–1384. DOI: 10.1007/s00784-011-0646-4.

Heitz-Mayfield, Lisa J. A.; Salvi, Giovanni E. (2018): Peri-implant mucositis. In: *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, S237-S245. DOI: 10.1111/jcpe.12953.

Jepsen, Søren; Berglundh, Tord; Genco, Robert; Aass, Anne Merete; Demirel, Korkud; Derks, Jan et al. (2015): Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. In: *Journal of clinical periodontology* 42 Suppl 16, S152-7. DOI: 10.1111/jcpe.12369.

Jervøe-Storm, Pia-Merete; Jepsen, Søren; Jöhren, Peter; Mericske-Stern, Regina; Enkling, Norbert (2015): Internal bacterial colonization of implants: association with peri-implant bone loss. In: *Clinical oral implants research* 26 (8), S. 957–963. DOI: 10.1111/clr.12421.

Jervøe-Storm, P-M; Koltzsch, M.; Falk, W.; Dörfler, A.; Jepsen, S. (2005): Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative

periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. In: *Journal of clinical periodontology* 32 (7), S. 778–783. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00740.x.

Karoussis, Ioannis K.; Salvi, Giovanni E.; Heitz-Mayfield, Lisa J. A.; Brägger, Urs; Hämmerle, Christoph H. F.; Lang, Niklaus P. (2003): 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. In: *Clinical oral implants research* 14 (3), S. 329–339. DOI: 10.1034/j.1600-0501.000.00934.x.

Kern, Matthias; Wolfart, Stefan; Heydecke, Guido; Witkowski, Siegbert; Türp, Jens Christoph; Strub, Jörg R. (2022): Kombinierte und abnehmbare Prothetik, Implantologie, Nachsorge, Lebensqualität. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Quintessenz Publishing (Curriculum Prothetik / M. Kern, Band 3).

Koldsland, Odd Carsten; Scheie, Anne Aamdal; Aass, Anne Merete (2010): Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. In: *Journal of periodontology* 81 (2), S. 231–238. DOI: 10.1902/jop.2009.090269.

Kordbacheh Changi, Khashayar; Finkelstein, Joseph; Papapanou, Panos N. (2019): Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. In: *Clinical oral implants research* 30 (4), S. 306–314. DOI: 10.1111/clr.13416.

Koyanagi, Tatsuro; Sakamoto, Mitsuo; Takeuchi, Yasuo; Ohkuma, Moriya; Izumi, Yuichi (2010): Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library. In: *Journal of oral microbiology* 2. DOI: 10.3402/jom.v2i0.5104.

Kröger, Annika; Hülsmann, Claudia; Fickl, Stefan; Spinell, Thomas; Hüttig, Fabian; Kaufmann, Frederic et al. (2018): The severity of human peri-implantitis lesions correlates with the level of submucosal microbial dysbiosis. In: *Journal of clinical periodontology* 45 (12), S. 1498–1509. DOI: 10.1111/jcpe.13023.

Kumar, Purnima S.; Mason, Matthew R.; Brooker, Michael R.; O'Brien, Kelly (2012): Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. In: *Journal of clinical periodontology* 39 (5), S. 425–433. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x.

Lang, Niklaus P.; Berglundh, Tord (2011): Periimplant diseases: where are we now?-- Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. In: *Journal of clinical periodontology* 38 Suppl 11, S. 178–181. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x.

Lauritano, Dorina; Moreo, Giulia; Lucchese, Alberta; Viganoni, Chiara; Limongelli, Luisa; Carinci, Francesco (2020): The Impact of Implant-Abutment Connection on Clinical Outcomes and Microbial Colonization: A Narrative Review. In: *Materials (Basel, Switzerland)* 13 (5). DOI: 10.3390/ma13051131.

Lindhe, Jan; Meyle, Joerg (2008): Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. In: *Journal of clinical periodontology* 35 (8 Suppl), S. 282–285. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.

Loomer, Peter M. (2004): Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. In: *Periodontology 2000* 34, S. 49–56. DOI: 10.1046/j.0906-6713.2002.003424.x.

Malmqvist, J. P.; Sennerby, L. (1990): Clinical report on the success of 47 consecutively placed Core-Vent implants followed from 3 months to 4 years. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 5 (1), S. 53–60.

Marsh, Philip D. (2015): The commensal microbiota and the development of human disease - an introduction. In: *Journal of oral microbiology* 7, S. 29128. DOI: 10.3402/jom.v7.29128.

Millington, N. D.; Leung, T. (1995): Inaccurate fit of implant superstructures. Part 1: Stresses generated on the superstructure relative to the size of fit discrepancy. In: *The International journal of prosthodontics* 8 (6), S. 511–516.

Mombelli, A. (1993): Microbiology of the dental implant. In: *Advances in dental research* 7 (2), S. 202–206. DOI: 10.1177/08959374930070021201.

Ntrouka, Victoria; Hoogenkamp, Michel; Zaura, Egija; van der Weijden, Fridus (2011): The effect of chemotherapeutic agents on titanium-adherent biofilms. In: *Clinical oral implants research* 22 (11), S. 1227–1234. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.02085.x.

Obreja, Karina; Begic, Amira; Ramanauskaite, Ausra; Schwarz, Frank (2020): Periimplantitis Definition, Symptome und leitliniengerechte Empfehlungen. In: *DFZ* 64 (2), S. 86–90. DOI: 10.1007/s12614-020-9234-9.

Orsini, G.; Fanali, S.; Scarano, A.; Petrone, G.; Di Silvestro, S.; Piattelli, A. (2000): Tissue reactions, fluids, and bacterial infiltration in implants retrieved at autopsy: a case report. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 15 (2), S. 283–286.

Penarrocha-Oltra, David; Monreal-Bello, Alba; Penarrocha-Diago, Maria; Alonso-Perez-Barquero, Jorge; Botticelli, Daniele; Canullo, Luigi (2016): Microbial Colonization of the Peri-Implant Sulcus and Implant Connection of Implants Restored With Cemented Versus Screw-Retained Superstructures: A Cross-Sectional Study. In: *Journal of periodontology* 87 (9), S. 1002–1011. DOI: 10.1902/jop.2016.160017.

Persson, L. G.; Lekholm, U.; Leonhardt, A.; Dahlén, G.; Lindhe, J. (1996): Bacterial colonization on internal surfaces of Brånemark system implant components. In: *Clinical oral implants research* 7 (2), S. 90–95. DOI: 10.1034/j.1600-0501.1996.070201.x.

Quirynen, M.; Bollen, C. M.; Eyssen, H.; van Steenberghe, D. (1994): Microbial penetration along the implant components of the Brånemark system. An in vitro study. In: *Clinical oral implants research* 5 (4), S. 239–244. DOI: 10.1034/j.1600-0501.1994.050407.x.

Rangert, B.; Gunne, J.; Sullivan, D. Y. (1991): Mechanical aspects of a Brånemark implant connected to a natural tooth: an in vitro study. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 6 (2), S. 177–186.

Renvert, Stefan; Giovannoli, Jean-Louis (2014): Periimplantitis. Berlin, Chicago, Ill., London, Tokyo, Barcelona, Beijing, Istanbul, Milan, Moscow, New Delhi, Paris, Prague, São Paulo, Seoul, Singapore, Warsaw: Quintessence Publ.

Renvert, Stefan; Persson, G. Rutger; Pirih, Flavia Q.; Camargo, Paulo M. (2018): Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. In: *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, S278-S285. DOI: 10.1111/jcpe.12956.

Renvert, Stefan; Polyzois, Ioannis (2015): Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. In: *Journal of clinical periodontology* 42 Suppl 16, S172-86. DOI: 10.1111/jcpe.12346.

Rinke, Sven; Ohl, Susanne; Ziebolz, Dirk; Lange, Katharina; Eickholz, Peter (2011): Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. In: *Clinical oral implants research* 22 (8), S. 826–833. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.02061.x.

Romanos, Georgios E.; Biltucci, Mary Therese; Kokaras, Alexis; Paster, Bruce J. (2016): Bacterial Composition at the Implant-Abutment Connection under Loading in vivo. In: *Clinical implant dentistry and related research* 18 (1), S. 138–145. DOI: 10.1111/cid.12270.

Roos-Jansåker, Ann-Marie; Lindahl, Christel; Renvert, Helena; Renvert, Stefan (2006): Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. In: *Journal of clinical periodontology* 33 (4), S. 290–295. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00906.x.

Sanz-Martin, Ignacio; Doolittle-Hall, Janet; Teles, Ricardo P.; Patel, Michele; Belibasakis, Georgios N.; Hämmerle, Christoph H. F. et al. (2017): Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing. In: *Journal of clinical periodontology* 44 (12), S. 1274–1284. DOI: 10.1111/jcpe.12788.

Scarano, Antonio; Assenza, Bartolomeo; Piattelli, Maurizio; Iezzi, Giovanna; Leghissa, Giulio C.; Quaranta, Alessandro et al. (2005): A 16-year study of the microgap between 272 human titanium implants and their abutments. In: *The Journal of oral implantology* 31 (6), S. 269–275. DOI: 10.1563/753.1.

Schwarz, Frank (2008): Periimplantäre Entzündungen. Aktuelle Therapiekonzepte. Berlin: Quintessenz-Verl.

Shirmohammadi, Adileh; Babaloo, Amirreza; Maleki Dizaj, Solmaz; Lotfipour, Farzaneh; Sharifi, Simin; Ghavimi, Mohammad Ali; Khezri, Khadijeh (2021): A View on Polymerase Chain Reaction as an Outstanding Molecular Diagnostic Technique in Periodontology. In: *BioMed research international* 2021, S. 9979948. DOI: 10.1155/2021/9979948.

Singh, Balendra Pratap; Jivanani, Hemant (2015): Intervention for replacing missing teeth: Different types of implants - evidence summary of updated Cochrane review. In: *Journal of Indian Prosthodontic Society* 15 (3), S. 268–275. DOI: 10.4103/0972-4052.165340.

Socransky, S. S.; Haffajee, A. D.; Cugini, M. A.; Smith, C.; Kent, R. L. (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. In: *Journal of clinical periodontology* 25 (2), S. 134–144. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.

Tamaki, Hideyuki; Wright, Chris L.; Li, Xiangzhen; Lin, Qiaoyan; Hwang, Chiachi; Wang, Shiping et al. (2011): Analysis of 16S rRNA amplicon sequencing options on the Roche/454 next-generation titanium sequencing platform. In: *PloS one* 6 (9), e25263. DOI: 10.1371/journal.pone.0025263.

Tamura, Naoki; Ochi, Morio; Miyakawa, Hiroshi; Nakazawa, Futoshi (2013): Analysis of bacterial flora associated with peri-implantitis using obligate anaerobic culture technique and 16S rDNA gene sequence. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 28 (6), S. 1521–1529. DOI: 10.11607/jomi.2570.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen für die Unterstützung der Anfertigung dieser Dissertation danken. Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.- Doz. Dr. med. dent. Pia-Merete Jervøe-Storm, Oberärztin der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde der Rhein. Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für die stets freundliche und gute Betreuung.

Meiner geliebten Mutter, die mir das Studium ermöglicht hat und mich in allen Lebenslagen selbstlos unterstützt.

Meiner geliebten Frau Leonie, die mich immer motiviert und unterstützt hat. Ohne ihrer unermüdliche Unterstützung die vorliegende Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich auch noch meinem Stiefvater Prof. Dr. Dr. Michael Lauster für die zahlreichen Hilfestellungen bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Zuletzt möchte ich mich bei Michael Marder bedanken, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

10. Lebenslauf