

Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. dent. J. Becker

Genauigkeit der Digitalen Volumentomographie zur Beurteilung der Konfiguration
und des Ausmaßes der Ligatur-induzierten Periimplantitis.
Eine Pilotstudie.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Vladimir Golubović

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan:

Referent: Prof. Dr. Frank Schwarz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Jörg Handschel

Meinen Eltern gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Golubović V, Mihatović I, Becker J, Schwarz F. Accuracy of cone beam computed tomography to assess the configuration and extent of ligature-induced peri-implantitis defects. A pilot study.
Oral and Maxillofacial Surgery 2012 April 4. (Epub ahead of print)

Zusammenfassung:

Ziel: Das Ziel dieser Pilotstudie war, die Genauigkeit der digitalen Volumentomographie bei der Diagnostik Ligatur-induzierter periimplantärer Knochendefekte im Vergleich zur histologischen Referenz zu bewerten.

Material und Methoden: Mittels DVT (zentrale Querschnitte) wurden fortgeschrittene, in Hunden mittels Ligatur-induzierte periimplantäre Defekte (n=9) radiologisch ausgewertet und mit den jeweiligen histomorphometrischen Messergebnissen als Validierungsmethode verglichen. Es wurden Abweichungen errechnet für suprakrestale (SC), intraossäre (IC) Defektanteile, sowie für die Defektweite (DW) jeweils an der oralen (o) und vestibulären (v) Seite.

Ergebnisse: Die gemittelten Differenzen zwischen der DVT- und der histologischen Auswertung betragen für die vestibuläre Seite: $-0,53 \pm 1,48$ mm (SC), $+0,49 \pm 1,18$ mm (IC) und $+0,18 \pm 0,54$ mm (DW) bzw. für die orale Seite: $-0,13 \pm 0,44$ mm (SC), $-0,05 \pm 0,62$ mm (IC) und $+0,15 \pm 0,48$ mm (DW) ($P > 0,05$; jeweils Zweistichproben t-Test).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Pilotstudie belegen eine hohe Genauigkeit der digitalen Volumentomographie zur Erfassung des histologisch verifizierbaren Ausmaßes sowie der Konfiguration periimplantärer Knochendefekte.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BC	<i>Alveolärer Knochen krestaler Bereich</i> / Alveolar <u>b</u> one <u>c</u> rest
BOP	Blutung auf Sondierung / <u>B</u> leeding <u>o</u> n <u>p</u> robing
CAL	Klinisches Attachment Level / <u>C</u> linical <u>a</u> ttachment <u>l</u> evel
CBCT	Cone-beam computed tomography
CT	Computertomographie / <u>C</u> omputed <u>t</u> omography
DH	Defekthöhe / <u>d</u> efect <u>h</u> eight
DVT	digitale Volumentomographie
DW	Defektweite / <u>d</u> efect <u>w</u> idth
HBL	Histologisches Knochenniveau / <u>h</u> istologic <u>b</u> one <u>l</u> evel
IC	Intraossäre Defektkomponente / <u>i</u> ntraosseous <u>c</u> omponent
IR	Intraorale Radiographie / <u>i</u> ntraoral <u>r</u> adiography
MR	Mukosarezessionen / <u>m</u> ucosal <u>r</u> ecession
mSv	Millisievert
O	Oral
OC	Ostecalcin
OPTG	Orthopantomogramm
PD	Taschen-Sondierungstiefen / <u>p</u> ocket <u>d</u> ePTH
PI	Plaque Index
RBL	Radiologisches Knochenniveau / <u>r</u> adiologic <u>b</u> one <u>l</u> evel
SC	suprakrestale Defektkomponente / <u>s</u> upracrestal <u>c</u> omponent
TG	Transglutaminase
V	Vestibulär

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Bedeutung dentaler Implantate in der Zahnmedizin	1
1.2 Ätiologie periimplantärer Entzündungen	4
1.3 Prinzipien der klinischen und radiologischen Diagnostik	5
1.4 Röntgenologische Einteilung periimplantärer Defektkomponenten	6
1.5 Klinische Einteilung periimplantärer Defektkomponenten	7
1.6 Die digitale Volumetomographie	9
1.7 Ligatur-induziertes Periimplantitismodell	11
1.8 Histologie in der tierexperimentellen Forschung	13
2. Ziele der Arbeit	15
3 Publierte Originalarbeit “Accuracy of cone-beam computed tomography to assess the configuration and extent of ligature induced peri-implantitis defects. A pilot study”, Vladimir Golubović, Ilija Mihatović, Jürgen Becker, Frank Schwarz, Oral Maxillofac Sur.2012	16
4 Diskussion	22
5 Schlussfolgerung	27
6 Literaturverzeichnis	28
7 Danksagung	29
8 Anhang	30

1. Einleitung

1.1 Bedeutung dentaler Implantate in der Zahnmedizin

Der Verlust der Zähne bedeutet für viele Patienten eine erhebliche Abnahme der Lebensqualität. Die Zahnlosigkeit führt zur Atrophie und zum Verlust des zahntragenden Kieferknochens. Viele zahnlose Patienten leiden unter den hieraus resultierenden Folgen, grundlegende Lebensfunktionen wie Sprechen und die Nahrungsaufnahme nur noch unter Beeinträchtigung ausüben zu können (Schwarz et al., 2011). Die dentale Implantologie ist mittlerweile eine unverzichtbare medizinisch und wissenschaftlich anerkannte Behandlungsmethode, bei der körperfremde Materialien (z.B. Titan, Zirkonoxid) in den Kieferknochen inseriert werden, um dort die Funktion verlorengegangener Zähne zu übernehmen. (Schwarz et al., 2011). Inoffizielle Schätzungen lassen vermuten, dass die Zahl der in Deutschland verkauften Implantate von circa 380.000 im Jahr 1999 auf über 1.000.000 im Jahr 2011 angestiegen ist (Schwarz. et. al., 2011). Die drei Hauptindikationen für eine Implantatversorgung formulierte die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (DGZMK) und die Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI) in einer wissenschaftlichen Stellungnahme. Demnach besteht bei ausreichend vorhandenem oder aufgebauten ortsständigen Hart- und Weichgewebeangebot eine medizinische Indikation für enossale Implantate bei Patienten, die a) ohne Implantate funktionell nicht befriedigend versorgt werden können (zum Beispiel extreme Kieferatrophie, angeborene und unfallbedingte oder nach Tumorresektion angefallene Defekte), b) bei denen die Implantatversorgung gegenüber der konventionellen Versorgung funktionelle Vorteile bietet (zum Beispiel zahnloser Kiefer), c) bei denen auch durch alternative Behandlungsmaßnahmen keine vergleichbaren funktionellen Ergebnisse zu erzielen sind. (Richter et. al., 2005).

Die Insertion eines enossalen Zahnimplantates erfolgt üblicherweise über Schraubgewinde, welche in den Knochen eingedreht, oder seltener eingesteckt werden. Ziel der Implantatinsertion ist das stabile Einwachsen des Fremdkörpers in den Knochen (Osseointegration), um letztendlich den Ersatz fehlender Zähne zu ermöglichen. Durch die Versorgung des aus dem Knochen herausragenden Implantatanteils mit einer Suprakonstruktion können Zahnimplantate sowohl die

Verankerung von feststehendem als auch herausnehmbarem Zahnersatz ermöglichen.

Dentale Implantate ähneln einer natürlichen Zahnwurzel und tragen dazu bei, das Knochenlager aufrechtzuerhalten. Ein weiterer Vorteil liegt in der Schonung der Zahnhartsubstanz der Nachbarzähne. So kann zum Beispiel bei der Versorgung einer Schalllücke, bei welcher lediglich ein Zahn fehlt, auf das Beschleifen der benachbarten Zähne zur Aufnahme einer Brücke verzichtet werden, indem man den fehlenden Zahn mit einem Implantat und einer Krone als Suprakonstruktion ersetzt. Aber auch Brücken, befestigt auf zwei oder mehr Implantaten und implantatgetragene Prothesen, welche feststehend oder herausnehmbar gestaltet werden können, sind möglich. Auch im kieferorthopädischen Bereich werden dentale Implantate immer häufiger eingesetzt, weil sie eine Verankerungsmöglichkeit darstellen um Zähne in einem dysgnathen Gebiss orthodontisch zu bewegen.

Der seit ca. 30 Jahren stetig wachsende Erfolg der Implantate führte dazu, dass diese Behandlungsmethode von vielen diversen Herstellern genutzt wurde um stetig neue Systeme auf den Markt zu bringen.

Durch die kontinuierlich ansteigende Anzahl der inserierten Implantate und durch die zunehmende Vielfalt unterschiedlicher Implantatoberflächen ist jedoch auch mit einem Anstieg postimplantologischer Komplikationen zu rechnen (Schwarz et al., 2007). Generell sind Frühkomplikationen von Spätkomplikationen zu unterscheiden.

Frühkomplikationen treten dabei unmittelbar nach der Implantatinsertion auf. Ursächlich dafür können Hitzenekrosen, fehlende Primärstabilität oder gelockerte Sekundärkonstruktionen sein. Dem gegenüber können sich Spätkomplikationen nach erfolgreicher Insertion und Einheilzeit durch einen bakteriellen Biofilm und begleitende Kofaktoren entwickeln.

Es kommt zu einer progressiv verlaufenden Entzündung des periimplantären Weichgewebes (periimplantäre Mukositis). Histopathologisch ist die periimplantäre Mukositis mit einem Kollagenabbau sowie der initialen Ausbildung eines Taschenepithels assoziiert.

Durch das Übergreifen des entzündlichen Infiltrates auf das umliegende Implantatlager kommt es zur anschließenden Schädigung des Hartgewebes, der

sogenannten Periimplantitis (Abb. 1). In tierexperimentellen Studien wurde klinisch und radiologisch festgestellt, dass der progressive Prozess einer Periimplantitis an dentalen Implantaten deutlich schneller zu verlaufen scheint als eine Parodontitis an natürlichen Zähnen (Lang et al., 2011). Die Periimplantitis stellt mit einer Prävalenz von 5-29% dabei diagnostisch und therapeutisch eine der größten Herausforderungen dar (Schwarz et. al., 2007). Eine Spontanremission periimplantärer Läsionen wurde in experimentellen Untersuchungen generell nicht beobachtet. Hieraus ist abzuleiten, dass eine unbehandelte Periimplantitis zwangsläufig zu einem Implantatverlust führt.

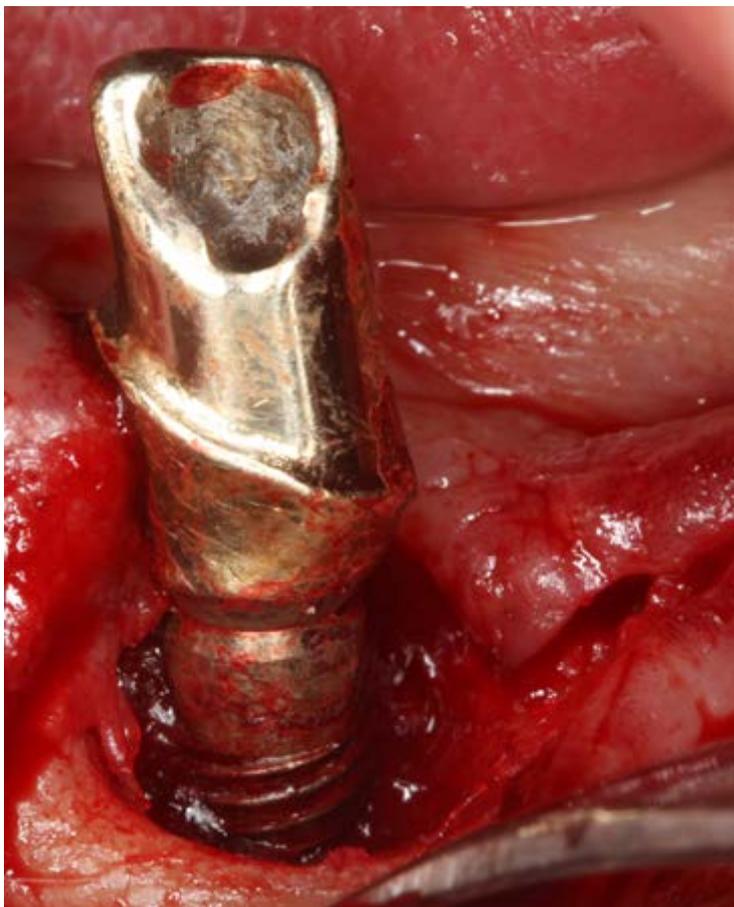


Abb.1 Fortgeschrittener Periimplantitisdefekt in situ

1.2 Ätiologie periimplantärer Entzündungen

Der primäre ätiologische Faktor für die Entstehung und Progression periimplantärer Entzündungen ist die Akkumulation bakterieller Biofilme (Abb. 2). Zur Bildung eines Biofilms kommt es durch die räumliche Organisation einer Gemeinschaft von Mikroorganismen, welche in einer extrazellulären Matrix eingebettet sind und sich auf Oberflächen niederlassen können (Schwarz et al., 2007). Diese protektive Glykokalyx in Form einer extrazellulären Matrix kann von Phagozyten nicht penetriert werden und setzt zudem Stoffe frei, die z.B. Antibiotika neutralisieren oder Angriffe angelockter Immunzellen abwehren können. Durch eine Veränderung der metabolischen Aktivität und funktionellen Heterogenität der Mikrokolonien kann sich die Gemeinschaft der organisierten Bakterien in einem Biofilm wie ein mehrzelliger Organismus verhalten, der selbst in ungünstigsten Milieus überlebensfähig ist.



Abb.2 Biofilm Akkumulation auf Titan Implantaten

Neben diesem primären ätiologischen Faktor, gibt es noch eine Reihe von additiv wirksamen Risikofaktoren, die die Entwicklung einer Periimplantitis begünstigen. So können bei bestehenden Parodontopathien Keime von residualen Zähnen auf Implantate übertragen werden. Zudem können genetische Dispositionen (Interleukin-1-Polymorphismus), Nikotinabusus, okklusale Fehl- und Überbelastungen oder Kieferkammdefekte, augmentative Verfahren und nicht zuletzt systemische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus zur Ausbildung einer periimplantären Entzündung beitragen (Heitz-Mayfield et. al., 2008). Darüber hinaus kann eine Periimplantitis durch iatrogene Faktoren wie verbleibende Zementreste, insuffiziente Passung oder Überkonturierung der prothetischen Versorgung, durch eine

Fehlpositionierung des Implantates oder durch technische Komplikationen hervorgerufen werden (Lang et al., 2011).

Ist neben dem primären ätiologischen Faktor einer oder mehrere additive Faktoren vorhanden, kann es durch die anhaltende periimplantäre Gewebsentzündung zum Verlust des Implantates kommen. In diesem Falle spricht man von einer eingetretenen Spätkomplikation.

1.3 Prinzipien der klinischen und röntgenologischen Diagnostik

Eine gesicherte Diagnostik im Rahmen einer Periimplantitis ist von enormer Bedeutung, da sie direkte Auswirkung auf die Therapie hat. Periimplantäre Entzündungen zeigen sich klinisch auf drei verschiedenen Arten. Bei der periimplantären Mukositis sowie der periimplantären Mukosahyperplasie handelt es sich lediglich um Entzündungen des periimplantären Weichgewebes (Schwarz et al., 2007). Bei der eigentlichen Periimplantitis kommt es zudem zu einer Entzündungsreaktion im periimplantären Knochenlager.

Während klinische Parameter wie Schwellung, Rötung oder auch Blutung auf Sondierung ebenso auf die ersten beiden genannten Formen hindeuten können sind folgende klinische Parameter charakteristisch für eine knöcherner Beteiligung der Infektion:

Implantatlockerung, periimplantäre Taschenbildung, Blutung auf Sondierung (Abb. 3) oder auch zusätzliche Pussekretion.

Zur klinischen Diagnostik haben sich unterschiedliche Methoden etabliert. Zum einen die Erhebung von klinischen Indizes, die Auskunft über das Ausmaß der Entzündung geben. Hierzu zählen die Erhebung des PI (Plaque Index), BOP (bleeding on probing / Blutung auf Sondierung), PD (probing pocket depth / Taschen-Sondierungstiefen), MR (mucosal recession / Mukosarezessionen) und CAL (clinical attachment level / klinisches Attachmentlevel). Es ist allerdings zu beachten, dass es Implantat- und Abutmentkonfigurationen (beispielsweise durch Platform Switching) auf dem Markt gibt, die eine korrekte Sondierung erschweren und so ein falsches Ergebnis bezüglich der Sondierungstiefe vortäuschen können (Lang et al., 2011). Basierend auf den zusammenfassenden Erkenntnissen der sechsten Konsensuskonferenz des

EWP (European Workshop on Periodontology) (Heitz-Mayfield et. al., 2008) wurde die Erhebung der Sondierungstiefe zum Zeitpunkt der prothetischen Versorgung als Referenzwert für spätere diagnostische Messungen empfohlen.

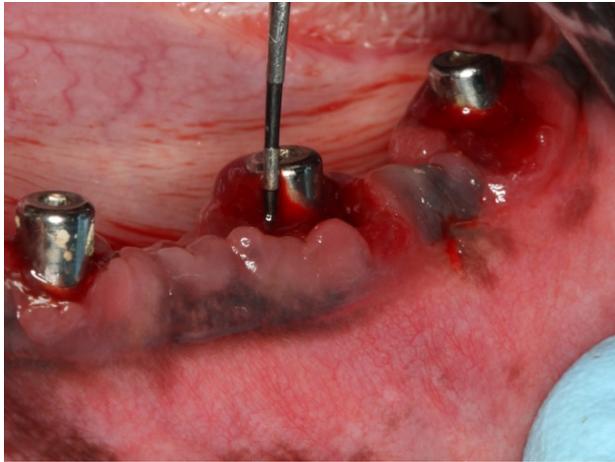


Abb.3 BOP (bleeding on probing), klinischer Hinweis für eine fortgeschrittene Periimplantitis

Die gängigste Methode zur Beurteilung des Verlaufs periimplantärer Läsionen ist die intraorale Zahnfilmtechnik. Es ist empfohlen, in einer Zeitabfolge von einem, drei und fünf Jahren nach Implantatinsertion oder bei gegebenem klinischem Verdacht auf Periimplantitis Zahnfilmaufnahmen anzufertigen (Schwarz et al., 2007).

1.4 Röntgenologische Einteilung periimplantärer Defektkomponenten

Wird ein röntgenologisch sichtbarer Knochenabbau festgestellt (Abb. 4), kann dieser in vier Klassen unterteilt werden, je nachdem ob ein horizontaler, schüsselförmiger, trichterförmiger und spaltförmiger Knochenverlust vorliegt (Spiekermann et al., 1984)

Klasse 0: kein erkennbarer Knochenabbau

Klasse I: horizontaler Knochenabbau

Klasse II: schüsselförmiger Knochenabbau

Klasse III: trichterförmiger Knochenabbau

Klasse IV: spaltförmiger Knochenabbau

Die radiologische Klassifizierung ist dabei stets auf die Beurteilung approximaler Bereiche in Zahnfilmaufnahmen limitiert.

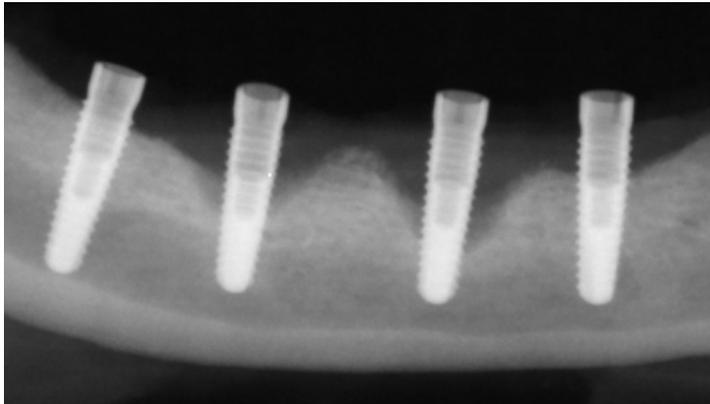


Abb.4 kombinierte periimplantäre Knochendefekte radiologisch dargestellt

1.5 Klinische Einteilung periimplantärer Defektkomponenten

Die klinische Klassifizierung weicht von der radiologischen Klassifizierung ab, da hierbei das periimplantäre Weich- und Hartgewebe auch von oral und vestibulär beurteilt werden können; Bereiche die im Rahmen einer zweidimensionalen Zahnfilmaufnahme verborgen bleiben. Die klinische Einteilung periimplantärer Defekte erfolgt generell in intraossäre (Klasse 1) und horizontale, suprakrestale Defekte (Klasse 2). Den suprakrestalen Anteil bildet der Abstand zwischen dem Übergang von glatter zu rauher Implantatoberfläche und dem periimplantären krestalen Alveolarknochen (Schwarz et al., 2007). Die intraossären Klasse I Defekte können dabei in 5 Untergruppen unterteilt werden:

Ia: Dehiszenzdefekte rein vestibulär oder oral

Ib: Dehiszenzdefekte vestibulär oder oral mit zusätzlichem semizirkulären Knochenabbau

Ic: Dehiszenzdefekte vestibulär oder oral mit zusätzlichem zirkulären Knochenabbau

Id: zirkuläre Knochenresorption mit vestibulären und oralen Dehiszenzdefekten

Ie: zirkuläre Knochendefekte mit erhaltener, vestibulärer und oraler Kompakta

Laut vorhergegangener Studie entsprachen 55,3% der intraossären Defekte beim Menschen der Klasse Ie, die übrigen 44,7% periimplantärer intraossärer Läsionen setzen sich wie folgt zusammen: 15,8% stellen Ib, 13,3% Ic, 10,2% Id und 5,4% Ia Defekte (Schwarz et al., 2007).

Somit ist bei 44,7% der periimplantären Läsionen eine Beteiligung des oralen und vestibulären Knochens festzustellen. Diese Defektausdehnungen können unterschätzt werden, sofern man sich in der Diagnostik auf eine zweidimensionale Zahnfilmaufnahme verlässt. Da die korrekte Erfassung der Defektkonfiguration direkten Einfluss auf die klinische operativ-regenerative Therapie einer Periimplantitis hat, bieten CT oder DVT Aufnahmen die Möglichkeit, durch eine dreidimensionale Perspektive die Ausdehnung der Knochendefekte auch in vestibulären und oralen Bereichen radiologisch zu erfassen.

Nachteilig an der Computertomographie ist die hohe Strahlenexposition (CT Kopfbereich: 0.500-0.900 mSv) und die verschlechterte Bildqualität der dem Implantat angrenzenden Bereiche.

Hierzu bietet das DVT eine diagnostische Alternative (Abb. 5). Es ist wissenschaftlich belegt, dass die digitale Volumentomographie bei hochauflösender dreidimensionaler Bildgebung nur eine geringe Strahlenbelastung im Vergleich zur Computertomographie aufweist. Eine Vergleichsstudie hat gezeigt, dass eine DVT Diagnostik mit einem beide Kiefer beinhaltenden Volumen einer herstellerabhängigen Strahlenbelastung von 0,068-1,1028 mSv entspricht. Dies ist in etwa vergleichbar mit drei konventionellen OPTG Aufnahmen (0,025 mSv) (Ludlow et al., 2006).

1.6 Die digitale Volumentomographie

Die digitale Volumentomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches hauptsächlich Verwendung in der Zahnmedizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Kieferchirurgie findet. In der Zahnheilkunde liegt der Indikationsbereich beispielsweise in der dreidimensionalen Planung von dentalen Implantaten, der räumlichen Darstellung von Tumoren oder verlagerten Zähnen, der Traumatologie und der Endodontie. Die daraus resultierende Strahlenbelastung ist abhängig von den jeweils unterschiedlichen Herstellern, von den gewählten Einstellungen und von der indikationsbedingt wählbaren Volumengröße (Ludlow et. al., 2006). Im englischsprachigen Raum wird die digitale Volumentomographie als Cone-Beam CT (CBCT) bezeichnet.

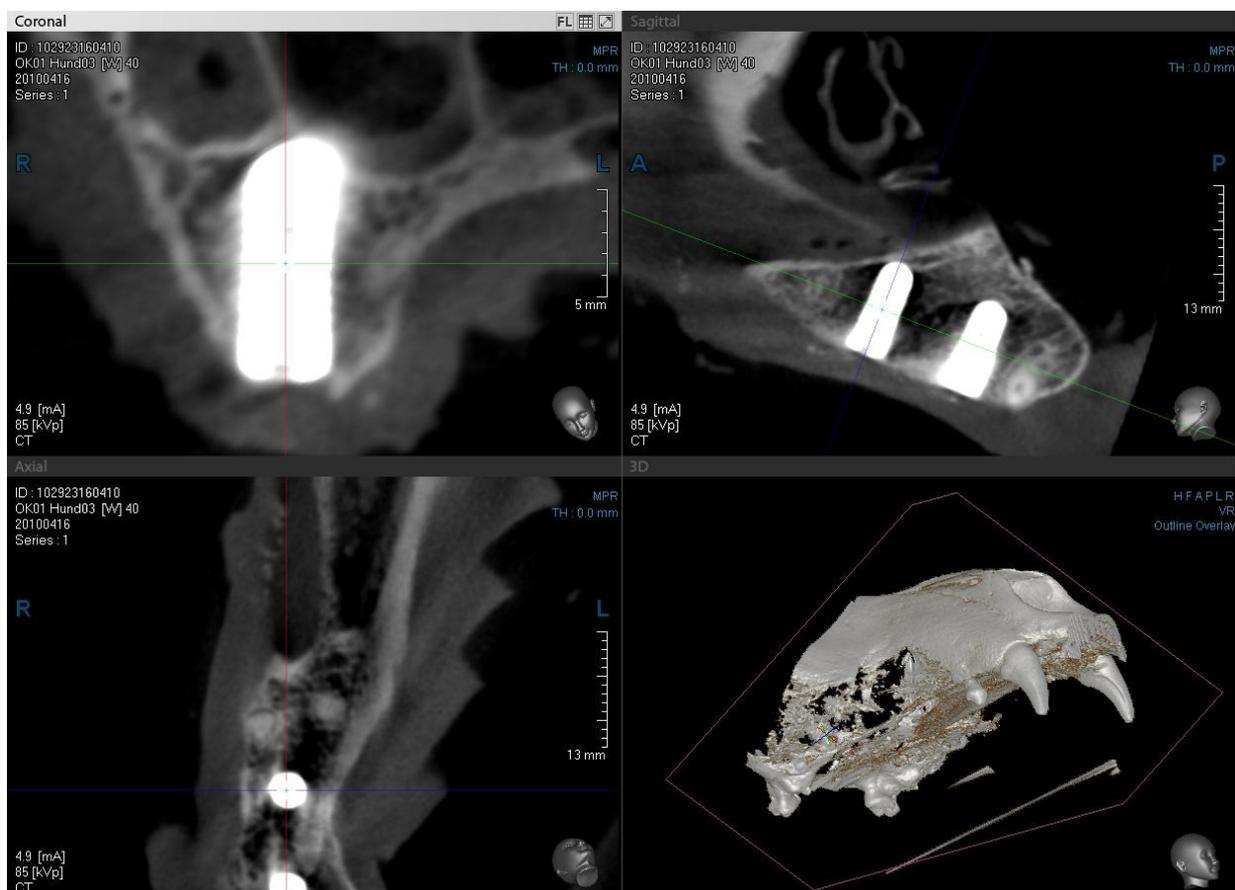


Abb.5 Softwareunterstützte DVT Analyse aus unterschiedlichen Perspektiven (Coronal, Sagittal, Axial und 3D)

Unter Verwendung von Röntgenstrahlen ermöglicht das DVT eine dreidimensionale Bildgebung, ähnlich der Bildgebung durch einen Computertomographen. Während

die Computertomographie aufgrund einer hohen Strahlenexposition (CT Kopfbereich: 0.500-0.900 mSv) und verschlechterter Bildqualität der dem Implantat angrenzenden Bereiche zur Diagnostik periimplantärer Läsionen nicht geeignet ist, bietet hier die digitale Volumentomographie eine diagnostische Alternative.

DVT Geräte ermöglichen neben der dreidimensionalen Darstellung auch die Erzeugung unterschiedlicher Schnittbilder, die eine Diagnostik periimplantärer Defekte oder anderer pathologischer Prozesse im Kiefer- Gesichtsbereich (z.B. die Ausdehnung zystischer Prozesse) präzisiert.

Technisch liegt der dreidimensionalen Bildgebung eine mathematische Umrechnung von zweidimensionalen Datensätzen zugrunde.

Anders als bei der Schichtabtastung der Computertomographie, erfasst das DVT durch kegelförmig gebundene Strahlen (Cone Beam) das gesamte Aufnahmegebiet in nur einem Umlauf. Dabei wird eine ganze Reihe zweidimensionaler Einzelbilder aufgenommen, aus welchen dann rechnergestützt ein dreidimensionales Bild rekonstruiert wird.

Bei der Diagnostik periimplantärer Entzündungen bietet die digitale Volumentomographie auch deutliche Vorteile gegenüber konventioneller Röntgentechnik, da dieses Verfahren neben den approximalen Defekten auch die Beurteilung oraler und vestibulärer Defektkomponenten ermöglicht. Somit können jene kombinierten Defekte (Klasse Ia - Id), die beim Menschen (44,7%) und in tierexperimentellen Studien bei Hunden (86,8%) am häufigsten vorkommen, mittels DVT visualisiert werden (Schwarz et al., 2007).

1.7 Ligaturinduziertes Periimplantitismodell

Präklinische *in vivo* Studien eignen sich zur Untersuchung von biologischen Mechanismen sowie von physiologischen und pathologischen Verhältnissen (Berglundh et. al., 2012). Durch die gewonnenen Erkenntnisse ist es möglich, Materialien, Instrumente und Behandlungskonzepte zu entwickeln, wodurch die Behandlung diverser Erkrankungen von Patienten verbessert wird (Berglundh et. al., 2012). Erfolgreiche *in vivo* Studien sind eine Voraussetzung für anschließende klinische Studien, um neue Behandlungsmethoden wissenschaftlich zu etablieren. Wissenschaftliche Beobachtungen haben belegt, dass für periimplantäre Untersuchungen Hunde als Versuchstiere am häufigsten verwendet werden (Vignoletti et. al., 2012). Hunde und Affen haben eine natürliche Anfälligkeit Plaque (Biofilm) zu bilden, was die Voraussetzung für die Ausbildung einer Parodontitis oder Periimplantitis darstellt. Diese biologischen Eigenschaften sind für das hier beschriebene Versuchsvorhaben von entscheidender Bedeutung, da die biologischen Verhältnisse mit einer späteren klinischen Situation am Patienten vergleichbar sind.

Bei tierexperimentellen Studien für die Untersuchung periimplantärer Entzündungen wird am häufigsten das ligaturinduzierte Periimplantitis-Modell verwendet (Abb. 6, 7, 8). Bei dieser Versuchsreihe werden plaqueakkumulierende Ligaturmanschetten um die Implantat- schultern unterhalb der marginalen Schleimhautgrenze appliziert.



Abb.6 Plaque akkumulierende Ligaturmanschetten, Hundemodell

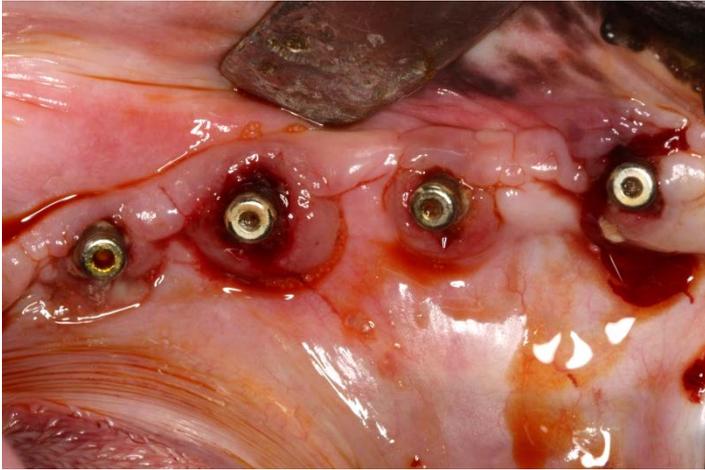


Abb.7 Entfernung der Ligaturen und Plaque Kontrolle, Hundemodell

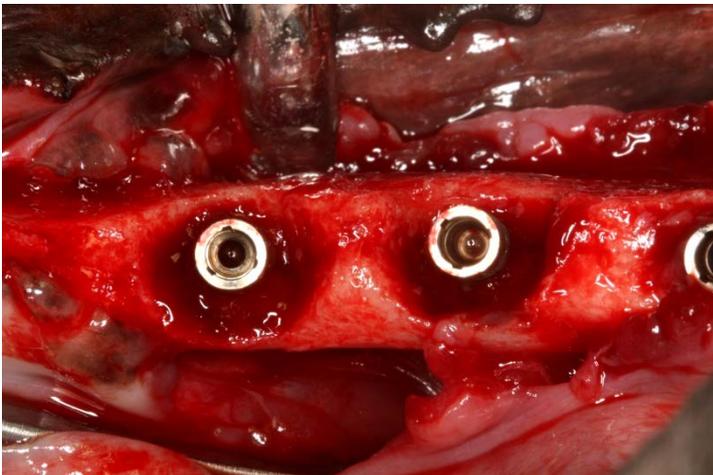


Abb.8 Ligatur induzierte Periimplantitis in situ nach operativer Freilegung, Hundemodell

Diese Methode, eine Periimplantitis hervorzurufen entspricht nicht dem Verlauf und der Ausbreitung einer natürlich verlaufenden Parodontitis oder Periimplantitis, jedoch zeigen sich vergleichbare Muster der Körperreaktion in histologischen Untersuchungen bezogen auf den menschlichen Organismus (Berglundh et al., 2011).

1.8. Histologie in der tierexperimentellen Forschung:

Die Histologie ist in der Pathologie und vielen anderen medizinischen diagnostischen Bereichen der Goldstandard. Neben der Weichgewebshistologie (Paraffin-Technik) besteht durch spezielle Technik der Hartgewebshistologie die Möglichkeit Knochengewebe (ohne Entkalkung) zu untersuchen und Gewebeproben aufzuarbeiten, die Fremdkörpermaterialien (Implantate) beinhalten.

Durch diese Möglichkeiten ist ganz besonders die Hartgewebshistologie in der tierexperimentellen Forschung das wichtigste diagnostische Hilfsmittel. Durch diverse Färbungen (Toluidinblau (Abb.9), Masson-Goldner (Abb. 10), Paragon (Abb. 11) etc.) ist es möglich, sowohl Hartgewebe (Knochen) als auch Weichgewebe in Kombination mit Implantaten oder auch anderen Fremdkörpermaterialien (Knochenersatzmaterial) zu untersuchen.



Abb.9 Übersichtsaufnahme zur Analyse der Osseointegration, knöcherne Strukturen imponieren in blau (Vergrößerung x 0,67, Unterkiefer Hundemodell) Toluidinblau Färbung.



Abb.10 Übersichtsaufnahme zur Beurteilung der Weichgewebsverhältnisse, Knochen dargestellt in grün, Epithelgewebe dargestellt in rot (Vergrößerung x 0,67, Oberkiefer Hundemodell) Masson-Goldner Färbung.

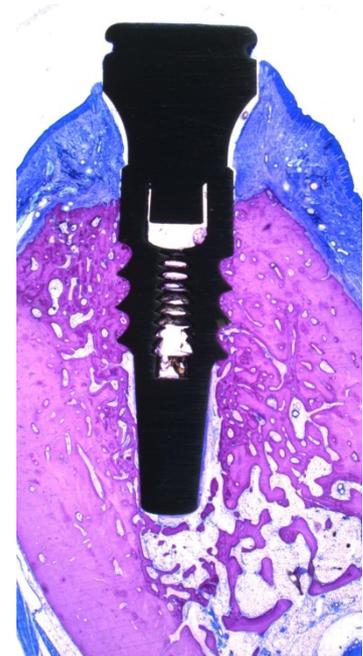


Abb.11 Übersichtsaufnahme zur speziellen Beurteilung des Weich und Hartgewebes, Epithel blau, Knochen lila (Vergrößerung x 0,67, Unterkiefer Hundemodell) Paragon Färbung

Die wichtigsten Punkte in diesem Zusammenhang sind sicherlich die Osseointegration (Implantat-/ Knocheneinheilung), die Quantität und das Entwicklungsstadium des neu gebildeten Knochens, sowie die Biokompatibilität des körperfremden Materials (Fremdkörperreaktion / Immunzellenaktivität).

Von großer Bedeutung bei tierexperimentellen Untersuchungen ist auch die Immunhistochemie.

Bei diesem speziellen immunologischen Verfahren ist es zusätzlich möglich, durch spezifische Marker wie z.B. Osteocalcin (Abb. 12) eine Odontoblastenaktivität (Knochenaufbau) in sehr frühem Stadium zu erkennen. Andere Marker wie Transglutaminase (Abb. 13) (Endothelzellmarker) können die Angiogenese eines Gewebes darstellen, was einen bedeutenden Faktor in Bezug auf Knochenneugewinnung / Knochenregeneration darstellt.



Abb.12 Übersichtsaufnahme Osteocalcin (OC), starke Aktivität der Osteoblasten dargestellt in rotbraun



Abb.13 Übersichtsaufnahme Transglutaminase (TG), schwache Angiogenese Aktivität, dargestellt in rotbraun

Im Bereich der klinischen Forschung, ausgenommen einiger weniger Biopsien, ist die Histologie von geringerer Bedeutung, da die Probengewinnung meist mit einem zu großen iatrogenen Schaden verbunden ist.

2. Ziele der Arbeit

Dies ist eine Pilotstudie welche zum Ziel hat, die Genauigkeit der digitalen Volumentomographie (DVT) bei Ligatur-induzierten periimplantären Defekten zu beurteilen. Mittels DVT (zentrale Querschnitte) wurden fortgeschrittene, in Hunden mittels Ligatur-induzierte periimplantäre Defekte (n=9) radiologisch beurteilt und mit den jeweiligen histomorphometrischen Messergebnissen als Validierungsmethode verglichen.

Es wurden Abweichungen errechnet für suprakrestale (SC) und intraossäre (IC) Defektanteile, sowie für die Defektweite (DW) jeweils an der oralen (o) und vestibulären (v) Seite.

SC (suprakrestaler Defekt) beschreibt den Abstand zwischen ursprünglich versenkter Implantatschulter und dem periimplantären krestalen Alveolarknochen.

IC (intraossärer Defekt) beschreibt den Abstand zwischen dem tiefsten implantatbezogenen Knochendefekt und dem periimplantären Alveolarknochen.

DW (Defekt Weite) beschreibt den Abstand zwischen Implantat und dem periimplantären Alveolarknochen.

4. Diskussion

Durch die Darstellungsqualität der digitalen Volumentomographie war es möglich, auf beiden Seiten (oral und vestibulär) die jeweiligen Knochenstrukturen zu erkennen.

Aufhärungsartefakte und Doppelbilder wurden nur in wenigen Einzelfällen beobachtet. Die Artefaktbildung kommt hauptsächlich aufgrund von Materialeigenschaften dentaler Implantate zustande. Sie bestehen aus Titan oder aus Zirkonoxid und können den Röntgenstrahl so stark absorbieren, dass umliegende Strukturen nicht mehr beurteilbar sind. Lediglich bei einer Probe führten diese unerwünschten Nebenwirkungen zu einer ungenauen Darstellung des Knochendefektes (BD, bone defect) auf der vestibulären Seite.

Generell erlaubte die digitale Volumentomographie wahlweise eine präzise Unterscheidung zwischen suprakrestalen oder intraossären Defektkomponenten.

Während 8 Proben eine schüsselförmige intraossäre Defektkomponente aufwiesen, war bei Probe 1 eine trichterförmige intraossäre Knochenresorption auf der vestibulären Seite zu beobachten.

Bezüglich der bereits beschriebenen klinischen Einteilung zeigten alle untersuchten Proben suprakrestale Defekt-Komponenten (Klasse II)

4.1 Unterschiede zwischen DVT und histomorphometrischer Auswertung

An den vestibulären Flächen ergab die DVT Analyse eine geringere Einschätzung der durchschnittlichen Werte für die suprakrestale Defektkomponente (SC) ($-0.53 \pm 1.48 \text{ mm}$), während sowohl die durchschnittlichen Werte für den intraossären Defekt (IC) ($+0.49 \pm 1.18 \text{ mm}$), als auch die durchschnittlichen Werte für die Defektweite (DW) ($+0.18 \pm 0.54 \text{ mm}$) verglichen mit der histologischen Auswertung höher ausfielen.

Der Vergleich der korrespondierenden oralen Flächen mit der histologischen Auswertung zeigte, dass in der DVT Analyse oral sowohl die gemittelten SC- Werte

(-0.13 ± 0.44 mm), als auch die gemittelten IC-Werte (-0.05 ± 0.62 mm) geringer erschienen. Nur die durchschnittliche Defektweite stellte sich im DVT vergrößert dar (DW $+0.15 \pm 0.48$ mm).

Folglich betragen die errechneten Differenzen zwischen der DVT- Analyse und der histomorphometrischen Auswertung oraler und vestibulärer Defektkomponenten -0.33 ± 0.85 mm für SC, $+0.27 \pm 0.65$ mm für IC und $+0.16 \pm 0.27$ mm für DW. Diese Abweichungen erreichen keine statistische Signifikanz ($P > 0.05$; *paired t-test*).

In der vorliegenden Pilotstudie wurde die Genauigkeit der digitalen Volumentomographie (DVT) zur Beurteilung der Konfiguration und des Ausmaßes der Ligatur-induzierten Periimplantitis an Hunden untersucht.

Bei allen untersuchten Proben zeigten sowohl die histologische als auch die röntgenologische Analyse mittels DVT, dass fortgeschrittene periimplantäre Defekte vorlagen, welche sich als kombinierte suprakrestale (z.B. Klasse II- 100%) und intraossäre (z.B. Klasse Ic- 66,7%. Klasse Ie- 33,3%) Knochenresorptionen darstellten.

Grundsätzlich stimmen diese Daten mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie überein, welche die Häufigkeitsverteilung ligaturinduzierter und natürlich aufgetretener periimplantärer Defektkomponenten bei Hunden und Menschen untersuchte (Schwarz et. al., 2007).

Bei Betrachtung der durchschnittlichen DH-, SC-, IC- und DW-Werte konnte beobachtet werden, dass im oralen Bereich die DVT Analyse eng mit den korrespondierenden histologischen Werten korreliert. Während die errechneten Differenzen zwischen DVT und histologischer Auswertung an fast allen untersuchten Parametern oraler Flächen vergleichbar waren, zeigte sich, dass an den vestibulären Flächen die Delta-Werte der SC und IC Werte in der DVT Analyse leicht verringert waren.

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass die Ungenauigkeit hauptsächlich auf eine Probe zurück zu führen ist, welche eine schmale und trichterförmige intraossäre Defektkomponente in diesem Bereich aufwies.

Im Gegensatz dazu, war die Übereinstimmung des DVT mit der histologischen Darstellung präziser für Proben, welche schüsselförmige intraossäre Defektkomponenten aufwiesen. Diese Defektkonfiguration war bei den verbliebenen 8 Proben gegeben.

Die Beobachtung, dass die Ergebnisse der Analyse des DVT und der histologischen Darstellung eng miteinander korrelieren, stimmt grundsätzlich auch mit einer vorangegangenen Untersuchung überein, bei welcher das radiologische (RBL) und histologische Knochenniveau (HBL) (z.B. koronalster Knochenlevel, der mit der Implantatoberfläche in Kontakt steht) 12 Wochen nach einer kombiniert chirurgisch resektiven und regenerativen Therapie vorangeschrittener ligaturinduzierter periimplantärer Defekte in Hunden verglichen wurden (Schwarz et. al., 2011).

Insbesondere bei DVT Analysen, bei welchen die gleichen Expositionseinstellungen vorgenommen wurden (z.B. 90 kV, 3,1 mA, Voxel-Größe 0,2x0,2 mm, FOV 12 cm x 8,5 cm), variierten die durchschnittlichen RBL-Werte zwischen 3.7 ± 3.1 und 5.4 ± 1.9 mm an den vestibulären, beziehungsweise 2.9 ± 3.2 und 4.7 ± 2.5 mm an den oralen Flächen.

Die korrespondierenden HBL Werte variierten an den vestibulären Flächen zwischen 3.4 ± 2.1 und 5.2 ± 1.6 mm, sowie zwischen 2.9 ± 2.8 und 4.9 ± 2.0 mm an den oralen Flächen. Die errechneten durchschnittlichen Delta- Werte variierten zwischen -0.8 ± 1.2 und $+0.4 \pm 1.0$ mm an den vestibulären Flächen, beziehungsweise zwischen -0.1 ± 1.0 und -0.5 ± 0.9 mm an den oralen Flächen.

Des Weiteren war eine regenerative Methode an der suprakrestalen Defektkomponente (z.B. EB + rhBMP-2) assoziiert mit einer signifikanten Differenz der RBL und HBL Werte.

Betrachtet man diese Ergebnisse zusammen mit der vorliegenden Auswertung scheint indiziert, dass die Genauigkeit der digitalen Volumentomographie, verwendet mit den oben genannten Expositionseinstellungen, entweder von der

Defektkonfiguration (z.B. schmale intraossäre Defekte) oder den röntgenopaken Eigenschaften der Augmentationsmaterialien beeinflusst wird.

Für die Diagnose periimplantärer Defekte *in vitro*, wird die Qualität der röntgenologischen Bildgebung bei DVT Aufnahmen, verglichen mit Zahnfilmaufnahmen, CT oder OPTG, als am höchsten eingeschätzt. Speziell die DVT Analyse standardisierter Dehiszenzen (6 mm hoch, 4 mm breit) angrenzend an Titanimplantate, assoziierte mit durchschnittlichen Abweichungen von 0.16 ± 0.13 mm in Höhe, 0.08 ± 0.06 mm in Weite und 0.28 ± 0.14 mm in Tiefe.

Dabei wurde eine zirkumferentielle Defektkonfiguration, wie z.B. eine Klasse Ie, nicht mit einbezogen. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung der Fokus auf der Beurteilung fortgeschrittener, chronischer Ligatur-induzierter periimplantärer Defekte in einer sagittalen Ebene liegt, befinden sich die errechneten Abweichungen auf einem äquivalenten Level mit jenen, welche in diesem *in vitro* Modell gezeigt wurden.

Des Weiteren dürfte die Bildauflösung zusammen mit der gegenwärtigen Voxell Größe von 0.2mm geeignet sein, um die kortikale Knochendichte zwischen 0.3mm und 3.7mm akkurat zu bewerten (Razavi et. al. 2010)

Die frühzeitige Erkennung schmaler intraossärer Defektkomponenten als Hinweis auf initiale bis moderate periimplantäre Läsionen bleibt dennoch kritisch. So verhindert in diesen Bereichen vorhandene Streustrahlung, sowie Aufhärungsartefakte eine frühzeitige Diagnose, sofern kein offensichtlicher periimplantärer Knochenabbau vorliegt.

Dennoch muss auch beachtet werden, dass diese Annahme auf einem Vergleich basiert, bei dem ein einziger Defekt mit schmaler, trichterförmiger Konfiguration acht schüsselförmigen Defekten gegenübersteht. Letztendlich liefert dies nicht ausreichenden Beweis dafür, dass schmale Defektkonfigurationen tatsächlich mit einem erhöhten Risiko radiologischer Ungenauigkeit einhergehen.

Wie bereits erwähnt, wird durch den rasanten Anstieg der therapeutischen Maßnahmen durch dentale Implantate die Anzahl der postimplantologischen Komplikationen steigen. Für eine erfolgreiche Früherkennung und Behandlung der Periimplantitis ist es daher wichtig, Wege zu finden um pathologische Defekte so früh

wie möglich zu erkennen und erfolgreich zu behandeln. Die digitale Volumentomographie wird daher in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Eine weitere Studie, die in unserem Institut durchgeführt wurde stellte fest, dass die digitale Volumentomographie besser geeignet scheint, periimplantäre Defekte zu diagnostizieren, als zur Überprüfung der therapeutischen Behandlungserfolge. Knochenersatzmaterialien und der autologe Knochen als Augmentationsmaterial befinden sich während der Einheilungsphase in einem wandelndem Umbau (Remodeling). Abhängig von diesen Remodelingprozessen zeichnet sich der periimplantäre Knochen durch unterschiedliche Mineralisationsgrade aus. Diese Umbauvorgänge beeinflussen die Absorption der Röntgenstrahlen und somit das Ergebnis der Darstellung. Die Strahlenbelastung, die durch die digitale Volumentomographie oder andere radiologische Untersuchungen entsteht, darf aufgrund ihrer biologischen Wirkung nicht außer Acht gelassen werden. Daher ist es sinnvoll, diese Techniken anzuwenden wenn klinische Parameter eindeutig für eine pathologische Veränderung sprechen. Ziel der Forschung sollte es auch sein, die Oberflächeneigenschaften der dentalen Implantate noch weiter zu verbessern, um damit eine Plaque-Akkumulation weiter zu minimieren und somit einer Periimplantitis noch effektiver entgegenzuwirken.

5. Schlussfolgerung

Innerhalb der Grenzen der vorliegenden Studie kann zusammengefasst werden, dass eine zeitgemäße digitale Volumentomographie ein akkurates diagnostisches Mittel darstellen könnte um die histologische Ausdehnung fortgeschrittener periimplantärer Defekte ausreichend abschätzen zu können.

6. Literaturverzeichnis

Berglundh T, Stavropoulos A; Working Group 1 of the VIII European Workshop on Periodontology. Preclinical in vivo research in implant dentistry. Consensus of the eighth European workshop on periodontology. J Clin Periodontol. 2012 Feb 39 Suppl 12:1-5

Berglundh T, Stavropoulos A. Preclinical in vivo research in implant dentistry. Consensus of the eighth European workshop on periodontology. J Clin Periodontol. 2012 Feb; 39 Suppl 12:1-5

Heitz-Mayfield LJ; Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. J Clin Periodontol 35/2008 (8 Suppl):292-304

Lang NP, Berglundh T; Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 38/2011 Suppl 11:178-181

Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: BB Mercuray, NewTom 3G and i-Cat. Detomaxillofac. Radiol. 2006 Jul;35(4):219-26

Razavi T, Palmer RM, Davies J, Wilson R, Palmer PJ; Accuracy of measuring the cortical bone thickness adjacent to dental implants using cone beam computed tomography. Clin Oral Implants Res 21/2010 (7):718-725

Richter EJ. Implantologie in der Zahnheilkunde; Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn- Mund und Kieferheilkunde DZZ 8 (60/2005) Dtsch. Zahnärztl. Z 60, 915-9416

Schwarz F, Becker J. Periimplantäre Entzündungen. Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Quintessenz Verlags GmbH 2007

Schwarz F, Iglhaut G, Becker J. Quality assessment of reporting of animal studies on pathogenesis and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis. A systematic review using the arrive guidelines. J Clin Periodontol. 2012 Feb;39 Suppl 12:63-72.

Schwarz F, Terheyden H. Stellenwert oraler Implantate im Rahmen der Gesundheitsversorgung. Bundesgesundheitsblatt 2011; 54:1097–1101

Spiekermann H. Implantologie. Thieme, Stuttgart 1984

Vignoletti F, Abrahamsson; J Clin Periodontol. 2012 Feb 39 Suppl 12:6-27

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben:

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Frank Schwarz. Nur Dank seiner umfassenden Unterstützung und Hilfe konnte dieses Projekt durchgeführt und letztendlich fertiggestellt werden.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Becker für die Erlaubnis, an diesem Thema wissenschaftlich mitwirken zu dürfen. Weiterhin bedanke ich mich bei ihm für die hervorragende Ausbildung zum Fachzahnarzt für Oralchirurgie.

Insbesondere möchte ich mich auch bei meinen Kollegen und Freunden Dr. Narja Sahm, Dr. Ilja Mihatović, Dr. Daniel Ferrari, PD Dr. Dr. Daniel Rothamel, Dr. Monika Herten, Dr. Thilo Latz, Thore Santel und Gordon John für die Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit an der Heinrich-Heine-Universität bedanken.

Weiterhin möchte ich mich an dieser Stelle bei Brigitte Hartig, Tina Hagena, Thomas Kaiser, Julian Lommen und Carina Teichmann für die geduldige und tatkräftige Unterstützung bei der Arbeit im histologischen Forschungslabor bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Aleksandar und Zivanka Golubović bedanken, die mir meine Wurzeln und ihre ausdauernde und vielseitige Unterstützung gaben und geben, ohne die mein Studium und die Umsetzung der Promotion kaum möglich gewesen wäre.

Auch möchte ich mich bei Manuel Rose, Daniel Hellmann, Aleksandra Golubović und Alexander Ulbricht für die Motivation und Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Herrn PD Dr. Martin Sager und Frau Iris Schrey der Tierversuchsanlage der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Unterstützung bei den Tierversuchen.

8. Anhang

Im Rahmen dieser Versuchsreihe wurde ein weiteres Manuskript publiziert. Die zweite Publikation beinhaltet den Schwerpunkt der regenerativen Therapie, aufbauend auf der Diagnostik periimplantärer Entzündungen der vorliegenden Dissertation.

Schwarz F, Sahm N, Mihatović I, Golubović V, Becker J. Surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects: cone beam computed tomographic and histological analysis
Journal of Clinical Periodontology. 2011; 38: 939-49.

Weitere Publikationen, die einen wissenschaftlichen Zusammenhang mit dem Thema der Dissertation beinhalten:

Becker K, Mihatović I, Golubović V, Schwarz F. Impact of abutment material and dis-/re-connection on soft and hard tissue changes at implants with platform-switching.
Journal of Clinical Periodontology. 2012; 39: 774-80.

Iglhaut G, Becker K, Golubovic V, Schliephake H, Mihatovic I. The impact of dis-/reconnection of laser microgrooved and machined implant abutments on soft- and hard-tissue healing. Clin Oral Implants Res. 2012 Sep 26. doi: 10.1111/clr.12040.
[Epub ahead of print]