

Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. dent.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Marc Nordlohne
Geburtsdatum: 01.09.1969 Geburtsort: Hagen
angefertigt: an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Universitätsklinikum Leipzig
Betreuer: Prof. Dr. Dirk Ziebolz, M.Sc.

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 20.07.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	2
1.1 Definition und Erkrankungen peri-implantärer Gewebe	3
1.2 Prävalenz peri-implantärer Entzündungen	4
1.3 Einfluss- bzw. Risikofaktoren	5
1.4 Prävention peri-implantärer Erkrankungen.....	9
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	12
2. Publikationsmanuskript.....	13
3. Zusammenfassung der Arbeit.....	28
4. Literatur	31
5. Wissenschaftliche Präsentationen	37
6. Darstellung des eigenen Beitrags.....	38
7. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	40
8. Danksagung	41

1. Einführung

Dentale Implantate haben sich heutzutage als gut dokumentierte und vorhersagbare Therapie mit hohen Erfolgs- und Überlebensraten zur Rehabilitation von teil- oder unbezahnten Patienten etabliert (Buser et al. 2012). Aufgrund der in den letzten Jahrzehnten stark gestiegenen Anwendung oraler, enossaler Implantate hat auch die Häufigkeit von Implantatskomplikationen und -misserfolgen zugenommen. Die Komplikationen können in technische und biologische als auch das peri-implantäre Hart- und/oder Weichgewebe betreffend eingeteilt werden (Berglundh et al. 2018, Schwarz et al. 2018b, Heitz-Mayfield et al. 2018). Somit stellen sich zunehmend an die implantologisch tätigen Zahnärzte die Forderungen von zielgerichteten Konzepten zur Diagnostik, Prävention und Therapiemöglichkeiten peri-implantärer Erkrankungen wie der peri-implantären Mukositis und Peri-implantitis.

Die Ursachen für die peri-implantäre Mukositis oder Peri-implantitis gelten als multifaktoriell, wobei als primäre Ätiologie für peri-implantäre Erkrankungen eine nicht optimale (orale) Biofilmkontrolle an Implantaten angegeben wird (Renvert & Polyzois 2018). Aus diesem Grund sollten schon im Rahmen einer sicheren sowie vorausschauenden Diagnostik im Vorfeld einer Implantation eventuell vorhandene Risikofaktoren berücksichtigt werden; hierzu zählen eine insuffiziente Mundhygiene und parodontale Vorerkrankung (Stacchi et al. 2016), aber auch Risikoindikatoren wie das Rauchen (Stacchi et al. 2016), eine fehlende bzw. nicht ausreichend vorhandene keratinisierte Mukosa (Wu et al. 2017), ein insuffizient eingestellter Diabetes mellitus sowie eine mögliche krankheitsbegleitende Medikation (Eskow & Oates 2017). Nachfolgend leitet sich hieraus in der Regel eine präventionsorientierte Betreuung nach erfolgter prothetischer Versorgung für die Patienten ab (Smeets et al. 2014). Dabei sind die wesentlichen Punkte zur langfristigen Gesunderhaltung von Implantaten einerseits die Motivation und Instruktion zur optimalen Mund- und Implantatpflege seitens des Patienten und andererseits die regelmäßige professionelle Implantat- bzw. Zahnreinigung im Sinne einer Biofilmkontrolle durch das zahnärztliche Team (Tonetti et al. 2015). Nach heutigen Kenntnissen wird zur langfristige Gesunderhaltung von Implantaten eine regelmäßige, mindestens halbjährliche professionelle Implantatsnachsorge empfohlen (Monje et al. 2016).

1.1 Definition und Erkrankungen peri-implantärer Gewebe

Die Ätiologie entzündlicher Erkrankungen peri-implantärer Gewebe bzw. Strukturen in Form einer peri-implantären Mukositis oder Peri-implantitis gilt als multifaktoriell, wobei primär bakteriell bedingte Biofilme dafür verantwortlich gemacht werden (Tomasi et al. 2012). Aufgrund komplexer und unterschiedlicher Diagnosestellungen von peri-implantären Erkrankungen wurde im Jahr 2018 eine international vereinheitlichte und seitdem allgemeingültige Klassifikation von peri-implantärer Gesundheit sowie Zuständen und Erkrankungen eingeführt (Caton et al. 2018). Als peri-implantäre Gesundheit wird die Abwesenheit von Schleimhautrötungen, kein Bluten auf Sondierung, keine Suppuration oder Schwellung angegeben (Araujo & Lindhe 2018). Dabei ist ein Messbereich von unkritischen Sondierungstiefen nicht ohne Weiteres zu definieren. So kann durchaus peri-implantäre Gesundheit bei Abwesenheit klinischer Entzündungszeichen auch bei Sondierungstiefen von über 3 mm bestehen (Berglundh et al. 2018). Bei der peri-implantären Mukositis handelt es sich um einen inflammatorischen Prozess des Weichgewebes um Implantate ohne Übergreifen auf den stützenden Knochen, zumeist ausgelöst durch orale Biofilme. Klinisches Hauptzeichen ist das Bluten auf Sondieren, engl. *Bleeding on probing* (BOP positiv), sowie fakultativ Zeichen von Rötung, Schwellung und Suppuration (Heitz-Mayfield & Salvi 2018). Hauptmerkmal einer Peri-implantitis ist ein zusätzlicher progressiver Abbau der stützenden ossären und gingivalen Strukturen, welcher initial erst langsam, jedoch unbehandelt schnell zum Knochenverlust am Implantat führt. Ein progressiver Abbau des Knochens ist hierbei nur mit Hilfe von radiologischen Verlaufskontrollen zu diagnostizieren (Abb.1).

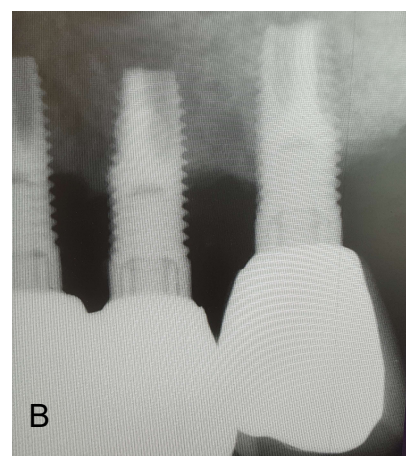


Abb. 1: A Sondierung auf 7 mm mit positivem BOP; B Radiologisches Bild mit starkem horizontalen Knochenabbau der Implantate 23 bis 25.

Während eine Mukositis in der Regel als reversibel angesehen werden kann (Salvi et al. 2012), weist eine Peri-implantitis eine irreversible Schädigung des peri-implantären Knochens auf (Lang et al. 2011). Hierbei kann jedoch die Vermutung aufgestellt werden, dass die Peri-implantitis aus einer Mukositis entsteht, da sich in beiden Erkrankungen keine wesentlichen Unterschiede der mikrobiellen Zusammensetzung des Biofilms feststellen lassen (Mombelli & Décaillot 2011, Jepsen et al. 2015).

Da die Diagnose peri-implantär erkrankten Gewebes oftmals nicht primär visuell zu gewährleisten ist, empfiehlt sich die regelmäßige Kontrolle der Sondierungstiefe und –blutung (BOP) als wesentlicher Bestandteil in der Nachsorge. Hierfür sollte die Ausgangssondierungstiefe der zirkulären Implantatsmukosa beim Eingliedern der prothetischen Versorgung bestimmt werden. Zusammen mit dem Ausgangsröntgenbild nach Remodelling (Baseline) bilden sie die Grundlage, um in der Zukunft gesicherte Aussagen über eine Zunahme der Sondierungstiefen und/oder eines eventuellen Knochenabbaus machen zu können und die Diagnose einer Peri-implantitis zu sichern (Ziebolz et al. 2016).

1.2 Prävalenz peri-implantärer Entzündungen

Aufgrund einer Vielzahl von verschiedenen Risikofaktoren, oftmals kurzen Beobachtungszeiträumen und unterschiedlichen Definitionen der klinischen Krankheitsbilder einer Mukositis und insbesondere einer Peri-implantitis, variieren die bislang vorliegenden Daten zur Prävalenz und Inzidenz in der Literatur sehr stark. Hierbei ist entscheidend, welche klinischen und radiologischen Parameter für die Definition einer Mukositis oder Peri-implantitis angewendet worden sind. Hinzu kommt bei der Bestimmung der Prävalenzraten, ob Sie patienten- oder implantatbezogen erhoben wurden (Zitmann et al. 2008, Cosgarea et al. 2019). So berichtet die 11. europäische Konsensuskonferenz für Parodontologie in 2015 von Prävalenzraten für die peri-implantäre Mukositis von 43% und für die Peri-implantitis von 22% (Tonetti et al. 2015). Diese Ergebnisse wurden in einem systematischen Review bestätigt, das aufzeigen konnte, dass die Prävalenzraten auf Patientenebene für peri-implantäre Mukositis zwischen 19% und 65% und für Peri-implantitis zwischen 1% und 47% lagen (Derks & Tomasi 2015). Andere Querschnittstudien berichten von einer Prävalenz auf Patientenebene der Peri-implantitis zwischen 13% und 26% (Cosgarea et al. 2019, Derks et al. 2015). Eine genaue Festlegung auf eine konkrete Prävalenzrate erscheint jedoch aufgrund der hohen Heterogenität der Daten schwierig (Smeets et al. 2014,

Zitzmann und Berglund 2008, Atieh et al 2013). Daraus resultiert eine nicht akkurate globale Einschätzung des tatsächlichen Erkrankungsgrades der Bevölkerung (Derks et al. 2015). Zitzmann und Berglundh (2008) empfehlen daher zunehmend auch praxisbasierende Querschnittsstudien zur Gewinnung von ausreichenden Informationen zu Prävalenzraten durch klinische als auch radiologische Untersuchungen. Hierbei ist auf ein einheitliches Studiendesign zu achten, wie z.B. eine gleiche Definition von Schwellenwerten für peri-implantärer Mukositis und Peri-implantitis, gleiche Zeiträume von radiologischen Aufnahmen und annähernd gleich lange Beobachtungszeiträume (Klinge & Meyle 2012). Die neue Klassifikation für peri-implantäre Erkrankungen und Zustände sollen für zukünftige epidemiologische Untersuchungen als Standard herangezogen werden (Berglundh et al. 2018, Renvert et al. 2018).

1.3 Einfluss- bzw. Risikofaktoren

Nach aktuellen Kenntnissen werden peri-implantäre Entzündungen heutzutage als multifaktoriell angesehen (Renvert & Quirynen 2015). Entsprechend kann beim Vorhandensein von mehreren Einfluss- bzw. Risikofaktoren die Entstehung und der Verlauf der peri-implantären Erkrankung erheblich negativ beeinflusst und dadurch beschleunigt werden (Lindhe & Meyle 2008). Dabei unterscheidet man im Wesentlichen zwischen gesicherten, allgemeinen und möglichen sowie iatrogene Risikofaktoren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Verschiedene Risikofaktoren für das Entstehen peri-implantärer Erkrankungen.

Gesicherte Risikofaktoren
Parodontale Vorerkrankung Mangelnde Compliance Insuffiziente Mundhygiene
Allgemeine Risikofaktor
Rauchen Alkoholkonsum Systemische Erkrankungen (z.B. instabiler Diabetes mellitus)
Sonstige (mögliche) Risikofaktoren
Keine/fehlende keratinisierte Mukosa Genetisch (z.B. IL-1 und 6 Polymorphismus) Biomechanische Einflüsse (z.B. Überhitzung bei Insertion, Knochenkompressionsnekrosen) Interaktion von Medikamenten
Iatrogene Risikofaktoren
Inadäquater Sitz des Abutments Fehlpositionierung des Implantates Implantatdesign/-oberfläche Implantatprothetische Konstruktion Überkonturierung des Suprakonstruktion Zementüberschüsse Titanpartikel Technische Komplikationen

Als gesicherte Risikofaktoren mit einer nachgewiesenen Evidenz aus longitudinalen und Querschnittsstudien gelten:

- a) rezidivierende parodontale Vorerkrankungen sowie das Vorhandensein von Residualtaschen mit Sondierungstiefen ≥ 5 mm bei Implantatinsertion (Schwarz et al. 2018b, Pjetursson et al. 2012),
- b) mangelnde Compliance in der (Implantat-)Nachsorge sowie fehlende Einbindung des Patienten in ein präventives Betreuungs-/Nachsorgesystem (Schwarz et al. 2018b) und
- c) insuffiziente Mundhygiene (Monje et al. 2017).

Als allgemeine patientenbezogene Risikofaktoren bzw. -indikatoren werden das Rauchen und der Diabetes mellitus in der aktuellen Literatur diskutiert. Rauchen galt lange Zeit als ein gesicherter Risikofaktor bei biologisch bedingten Implantatsmisserfolgen (Gürlek et al. 2018), wird jedoch zunehmend eher als ein allgemeiner Risikofaktor eingestuft (Stacchi et al. 2016, Schwarz et al. 2017). Als gesichert gilt, dass Rauchen vermehrt zu Wundheilungsstörungen führt, welche gerade nach operativen Maßnahmen wie Sinuslift, gesteuerte Knochenregeneration

oder Augmentationen zu Komplikationen führen kann (Smeets et al. 2014, Heitz-Mayfield 2008). Daneben schädigen Nikotin und seine Metaboliten das peri-implantäre Bindegewebe sowie die knöchernen Strukturen, da die Kollagensynthese und intestinale Aufnahme von Kalzium gehemmt sind (Monnouchi et al. 2016, Krall & Dawson-Hughes 1999). Des Weiteren ist eine Reduktion der Durchblutung des peri-implantären Gewebes festzustellen (Rezavani et al. 2001, Deas et al. 2003). Auch die Datenlage beim Diabetes mellitus ist widersprüchlich. So finden sich Studien, die ein erhöhtes Risiko für biologische Implantatkomplikationen aufzeigen als auch solche, die den Diabetes nicht als Risikofaktor sehen (Ferreira et al. 2006, Beikler et al. 2003). Ein jüngeres Review aus 2016 bekräftigt bei einem nicht gut eingestellten Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für unzureichende Osseointegration, Peri-implantitis und Implantatverlust (Naujokat et al. 2016). Desweiteren sollte Alkoholkonsum als allgemeiner Risikofaktor bei einer Implantatsplanung berücksichtigt werden (Heitz-Mayfield 2008).

Als mögliche Risikofaktoren bzw. -indikatoren, mit limitierter Evidenz, gilt u.a. das Fehlen oder eine inadäquate Breite (≤ 2 mm) der keratinisierten peri-implantären Mukosa im marginalen Bereich, der die Entwicklung einer peri-implantären Erkrankung besonders der Mukositis begünstigt (Brito et al. 2014, Rocuzzo et al. 2016, Thoma et al. 2018). Ab welcher Breite der keratinisierten Mukosa das Risiko für eine peri-implantäre Erkrankung reduziert wird ist jedoch bisher unklar (Schwarz et al. 2018a). Lin et al. (2013) stellten fest, dass beim Fehlen von keratinisierter Mukosa die betroffenen Implantate einen höheren Grad muko-gingivaler Entzündungen (Mukositis), Schleimhautrezessionen, eine stärkere Plaqueakkumulation sowie größeren Attachmentverlust aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Schwarz et al. (2018a) bestätigt. Daneben wird auch eine genetische Prädisposition von Interleukin 1 und 6 als möglicher Risikofaktor bzw. -indikator diskutiert (Casado et al. 2013, Laine et al. 2006). Zudem sollten Interaktionen von verschiedenen Medikamenten, wie z.B. Immunsuppressiva und Bisphosphonate, berücksichtigt werden (Karbach et al. 2009, Scully et al. 2006). Auch sind die biologische Wertigkeit des Knochens, welcher das Implantat abdeckt, sowie dessen Wandstärke von entscheidender Bedeutung (Chrcanovic et al. 2017). Gerade wenn geringe vestibuläre und orale Knochenwandstärken nicht erkannt werden und in der Einheilungsphase resorbieren, wird das darüber liegende peri-implantäre Gewebe nicht mehr knöchern unterstützt und führt zu gingivalen Rezessionen. Die entstehenden vestibulären und

oralen Rezessionen können, gerade wenn sie der Pflegefähigkeit der Patienten nicht optimal zugänglich sind, vermehrt zu peri-implantären Entzündungen führen (Bahat & Sullivan 2010, Cochran 2006).

Zudem sind iatrogener Risikofaktor bzw. -indikatoren zu nennen; einer der häufigsten Ursachen, die zu frühen Manifestationen von peri-implantären Erkrankungen führen kann, stellt der submukosale Zementrest dar; aufgrund seiner rauhen Oberfläche sind Biofilmbadhärenzen begünstigt (Zaug et al. 2018). Gerade bei tief submukös liegenden Kronenrändern kann ein Befestigungszement, wegen der fehlenden Kollagenfaserverankerung wie beim natürlichen Desmodontspalt, bis in die Tiefe eindringen und ist dort kaum entfernbar (Zaugg et al. 2018). Ein weiterer iatrogener Risikofaktor/-indikator besteht für prothetisch falsch gewählte Implantatpositionen sowie eine zu geringe Distanz zwischen den Implantaten oder zu große Diskrepanzen zur Schmelz-Zementgrenze der Nachbarzähne (Testori et al. 2018, Tarnow et al. 2000). Hieraus resultieren oftmals inkorrekte prothetische Suprakonstruktionen, die eine schlechte Zugänglichkeit für die Mundhygiene aufweisen und somit einer erhöhten Biofilmbakkumulation unterliegen (Schwarz et al. 2018b). In diesem Zusammenhang wäre auch das Verwenden von zu kleinen Gingivaformern mit folglich fehlerhafter Herstellung eines insuffizienten Emergenzprofils zu nennen (Saleh et al. 2018). Auch ein inadäquater Sitz des Abutments oder der prothetischen Suprakonstruktion mit Spaltbildung können ebenfalls zu einem erhöhten Risiko von peri-implantären Erkrankungen führen und zählen zu den iatrogenen Risikofaktoren bzw. -indikatoren (Salvi et al. 2012, Zeza & Pilloni 2012). Weiterhin werden die Freisetzung von Titanpartikeln, Überhitzung bei Implantatinsertion oder Knochenkompressionsnekrosen als iatrogene Risikofaktoren erwogen (Berglundh et al. 2019). Im Weiteren können technische und biologische Einflussfaktoren einer implantatprothetischen Konstruktion, wie die Beschaffenheit der Implantatoberfläche und das Implantatdesign von Bedeutung sein (Cochran 2006, Heitz- Mayfield 2008). In diesem Zusammenhang haben Untersuchungen festgestellt, dass der Hohlraum eines Implantates zur Verschraubung eines Abutments stark bakteriell kontaminiert sein kann und es möglicherweise bei Mikrobewegungen der Suprakonstruktion zu einem Austritt von Bakterien aus der Verbindung Implantat/Suprakonstruktion kommt. In der Folge lassen sich trotz regelmäßig durchgeführter unterstützender Implantattherapie persistierende Entzündungszeichen in Form einer peri-implantären Mukositis feststellen (Corsyn et al. 2011, Mawhinney et al. 2015).

1.4 Prävention peri-implantärer Erkrankungen

Um präventiv peri-implantäre Erkrankungen zu vermeiden ist das Verständnis der Patienten über die Ätiologie und die Vermeidung der Erkrankung obligat. Als wichtigstes Element wird zum einen eine bestmögliche häusliche Mundhygiene zur Entfernung der Biofilmauflagerungen und zum anderen eine regelmäßige adäquate und professionelle Nachbetreuung seitens des behandelnden Zahnarztes angesehen (Schwarz et al. 2009, Roos-Jansacker et al. 2011). Der Fokus sollte dabei vor allem auf konsequente Aufklärung, (Re-)Motivation sowie wiederkehrende Mundhygieneinstruktion des Patienten gelegt werden. Auch muss dem Patienten bei Unterlassung einer regelmäßigen Nachsorge (auch unterstützende Implantattherapie: UIT genannt) bzw. nicht adäquat durchgeführter Mundhygiene bewusst gemacht werden, zu welchen Spätfolgen und Risiken es für Implantate und die allgemeine Mundgesundheit kommen kann (Tonetti et al. 2015). Die professionelle Betreuung der Patienten innerhalb der UIT nach einer implantat-prothetischer Versorgung hat die Aufgabe biologische und technische Komplikationen vorzubeugen und erlangt dadurch eine hohe klinische Relevanz (Monje et al. 2016).

Für die häusliche/persönliche Implantatsreinigung werden dem Patienten unter professioneller Anleitung geeignete Mundhygieneinstruktionen nähergebracht, um Biofilmauflagerungen am Zahn als auch Implantat zielgerichtet, unter adäquater Anwendung geeigneter Hilfsmittel, zu entfernen (Schmalz et al. 2016). Hierbei sollte der Patient über die Möglichkeiten von Hand- und/oder elektrischen- Zahnbürsten, geflosseter Zahnseide, Interdental- und Einbüschelbürsten informiert werden. Eine entsprechende Auswahl erfolgt unter Berücksichtigung der manuellen Fähigkeiten und Art der Suprakonstruktion (Jepsen et al. 2015). Die zusätzliche häusliche Anwendung von Antiseptika, wie z.B. Chlorhexidinpräparaten (Mundspülung oder Gel), scheint keinen zusätzlichen Nutzen zur Vermeidung einer peri-implantären Entzündung zu haben (Jepsen et al. 2015, Schwarz et al. 2015).

Im Weiteren wird für den Patienten nach erfolgter implantat-prothetischer Rehabilitation ein individuell auf seine Risikofaktoren angepasstes Nachsorgeintervall festgelegt, sogenannte individuell präventive Betreuung (Schmalz und Ziebolz 2020). Eine drei- bis viermal jährliche Nachsorge erscheint im ersten Jahr empfehlenswert. Nachfolgend wird generell sowie dauerhaft zumindest ein sechsmonatiges Nachsorgeintervall empfohlen (Schmalz et al. 2017, Monje et al. 2016). Eine regelmäßige Diagnostik im Rahmen der Nachsorgetermine schließt die jährliche

Ermittlung der peri-implantären Sondierungstiefe und BOP sowie die Detektion einer möglichen Suppuration ein. Wird im Rahmen eines Nachsorge- bzw. Kontrolltermins ein positiver BOP oder eine schlechte Compliance bzw. Mundhygiene festgestellt, muss dem Patienten vermittelt werden, dass er zukünftig engmaschigere Intervalle in seinen persönlichen Präventionsplan implementieren muss, um die Gesundheit des Implantats langfristig zu sichern (Tonetti et al. 2015). Das Erstellen eines Ausgangsröntgenbildes nach erfolgter implantat-prothetischer sowie nach einjähriger Tragedauer, zur späteren Differenzierung eines physiologischen Knochenremodellings von einem entzündlich bedingten progressiven Knochenverlust, erscheint sinnvoll und dient später als Referenzparameter (Wallowy 2012).

Im Rahmen der professionellen Implantatreinigung erfolgt zumeist eine kombinierte Anwendung von speziellen Hand- und/oder oszillierenden Schall- bzw. Ultraschallinstrumenten sowie Luft-Pulver-Wasserstrahlgeräten zur mechanischen supra- und subgingivalen Entfernung harter und weicher Beläge (Schmalz et al. 2016, Ziebolz et al. 2016, Ziebolz et al. 2017). Hierbei sollte generell darauf geachtet werden keine Beschädigungen durch Kratzer oder Rauigkeiten zu verursachen, da es ansonsten zur vermehrten Adhäsion bakterieller Biofilme kommt (Tastepe et al. 2013). Aus diesem Grund kommen zur Minimierung von Modifikationen der Implantatoberfläche als Handinstrumente primär Kunststoffküretten, sowie Titan- und Carbonküretten zum Einsatz (Mengel et al. 1998). Daneben zeigen jedoch druckluftbetriebene Schallscaler, piezoelektrische sowie magnetostrikte Ultraschallscaler mit modifizierten Arbeitsspitzen aus Carbon oder Polyetherketone (PEEK) eine bessere Reinigungseffizienz bezüglich nicht-kalzifizierten Ablagerungen sowie einzelner Bakterienspezies an Titanoberflächen als Handinstrumente und können entsprechend zum Einsatz empfohlen werden (Louropoulou et al. 2014). Eine hohe Reinigungseffizienz bei geringeren Komplikationen zeigt sich auch bei der Verwendung von Luft-Pulver-Wasserstrahlgeräten unter Einsatz von z.B. glycinbasierter Pulverform (Schwarz et al. 2015). Die geringe Korngröße von 25 µm Glycinpulver erlaubt eine tiefe subgingivale Anwendung zur schonenden Entfernung von weichen Belägen auf Implantatoberflächen; Arbeitsspitzen mit seitlichen Auslässen schonen desweiteren das Zahnfleisch (Lupi et al. 2017).

Entsprechend müssen implantologisch sowie prothetisch tätige Zahnärzte präventiv in der Implantatnachsorge eine Vielzahl von Aspekten beachten und umsetzen, um ein dauerhaft gesundes implantatumgebendes Hart- und Weichgewebe zu garantieren. Im Weiteren erweisen sich folgende Maßnahmen zur Vermeidung peri-implantärer Entzündungen bereits vor Implantation bzw. im Rahmen der Implantatplanung als sinnvoll:

- **Eine erfolgreiche antiinfektiöse Parodontaltherapie mit Elimination von parodontalen Resttaschen von $\geq 5\text{mm}$** (Pjetursson et al. 2012).
- **Verständnis der Morphologie des peri-implantären Gewebes mit Wiederherstellung annähernd originaler Dimensionen von Hart- und Weichgewebe:** Hieraus resultieren ästhetisch bessere Ergebnisse und einfachere Pflegebarkeit, die eine Prävention von entzündlichen Prozessen gewährleisten (Maminskas et al. 2016, Keeve et al. 2017).
- **richtige Implantatpositionierung zur Gestaltung von reinigungsfähigem Zahnersatz:** Hierbei muss darauf geachtet werden, dass Implantate nicht zu weit apikal oder zu dicht beieinander inseriert werden (Staubli et al. 2017, Tarnow et al. 2000).
- **Erhöhung der mechanischen Stabilität des peri-implantären Gewebes durch eine ausreichende Breite von keratinisierter Mukosa von $\geq 2\text{ mm}$:** Dadurch resultiert eine verbesserte Pflegefähigkeit und aufgrund der Abwesenheit von Bewegungen im Bereich der peri-implantären Mukosa an der Implantatsschulter wird eine geringere Biofilmmakkumulation gewährleistet (Roos-Jansacker et al. 2006, Lin et al. 2013).
- **optimale Mundhygienefähigkeit des implantat-prothetischen Zahnersatzes** (Hämmerle et al. 2018): Dies beinhaltet sowohl eine zirkuläre als auch interdentale Reinigungsfähigkeit und dass der Zahnersatz keine Überkonturierungen, Nischen oder rauhe Zementoberflächen aufweist, die eine vermehrte Plaqueakkumulation begünstigen würden (Quirynen et al. 1996).
- **Form und Art des Abutmentdesign (1 mm subgingival, keine konkaven Flächen):** Ziel sollte es sein, die Abutmentoberflächen im perimukösen Übergangsbereich vor dem definitiven Einschrauben auf Hochglanz zu polieren, zu säubern und abschließend zu desinfizieren. (Serino et al. 2011, Wilson et al. 2009).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden praxisbasierten Querschnittsstudie war es, die Prävalenz von peri-implantären Erkrankungen von Implantaten nach mindestens 5-jähriger Funktionsphase bezüglich bekannter Risikoindikatoren unter unterstützender Implantatstherapie (UIT) zu erfassen.

Als Arbeitshypothese wurde formuliert, dass Risikoindikatoren wie speziell Rauchen oder das Nicht-Vorhandensein einer keratinisierten Mukosa auch im Rahmen einer unterstützenden Implantatstherapie Risikofaktoren für peri-implantäre Erkrankungen sein können.

2. Publikationsmanuskript

Sven Rinke^{1*}, Marc Nordlohne^{2,3*}, Andreas Leha⁴, Stefan Renvert⁵, Gerhard Schmalz³, Dirk Ziebolz³

Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

J Periodontal Implant Sci. 2020 Jun;50(3):183-196.

Impact Factor: 1.472

[*geteilte Erstautorenschaft]

Research Article
Implant Science



Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

Sven Rinke ^{1,†}, Marc Nordlohne ^{2,3,†}, Andreas Leha ⁴, Stefan Renvert ⁵,
Gerhard Schmalz ³, Dirk Ziebolz ^{3,*}

¹Department of Prosthodontics, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

²Private Practice, Weilburg, Germany

³Department of Cariology, Endodontology and Periodontology, University Leipzig, Leipzig, Germany

⁴Department of Medical Statistics, Georg-August-University, Goettingen, Germany

⁵School of Health and Society, Kristianstad University, Kristianstad, Sweden



Received: Sep 18, 2019

Revised: Mar 2, 2020

Accepted: Apr 1, 2020

*Correspondence:

Dirk Ziebolz

Department of Cariology, Endodontology and Periodontology, University Medical Center Leipzig, Liebigstraße 12, 04103 Leipzig, Germany.

E-mail: dirk.ziebolz@medizin.uni-leipzig.de

Tel: +49-341-97-21211

Fax: +49-341-97-21219

[†]Sven Rinke and Marc Nordlohne contributed equally as the first author.

Copyright © 2020. Korean Academy of Periodontology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

ORCID iDs

Sven Rinke

<https://orcid.org/0000-0003-3804-6410>

Marc Nordlohne

<https://orcid.org/0000-0002-6553-9862>

Andreas Leha

<https://orcid.org/0000-0002-8072-1988>

Stefan Renvert

<https://orcid.org/0000-0003-0992-2362>

Gerhard Schmalz

<https://orcid.org/0000-0002-6602-377X>

Dirk Ziebolz

<https://orcid.org/0000-0002-9810-2368>

ABSTRACT

Purpose: This practice-based cross-sectional study aimed to investigate whether common risk indicators for peri-implant diseases were associated with peri-implant mucositis and peri-implantitis in patients undergoing supportive implant therapy (SIT) at least 5 years after implant restoration.

Methods: Patients exclusively restored with a single implant type were included. Probing pocket depth (PPD), bleeding on probing (BOP), suppuration, and radiographic bone loss (RBL) were assessed around implants. The case definitions were as follows: peri-implant mucositis: PPD ≥ 4 mm, BOP, no RBL; and peri-implantitis: PPD ≥ 5 mm, BOP, RBL ≥ 3.5 mm. Possible risk indicators were compared between patients with and without mucositis and peri-implantitis using the Fisher exact test and the Wilcoxon rank-sum test, as well as a multiple logistic regression model for variables showing significance ($P < 0.05$).

Results: Eighty-four patients with 169 implants (observational period: 5.8 ± 0.86 years) were included. A patient-based prevalence of 52% for peri-implant mucositis and 18% for peri-implantitis was detected. The presence of 3 or more implants (odds ratio [OR], 4.43; 95 confidence interval [CI], 1.36–15.05; $P = 0.0136$) was significantly associated with an increased risk for mucositis. Smoking was significantly associated with an increased risk for peri-implantitis (OR, 5.89; 95% CI, 1.27–24.58; $P = 0.0231$), while the presence of keratinized mucosa around implants was associated with a lower risk for peri-implantitis (OR, 0.05; 95% CI, 0.01–0.25; $P < 0.001$).

Conclusions: The number of implants should be considered in strategies to prevent mucositis. Furthermore, smoking and the absence of keratinized mucosa were the strongest risk indicators for peri-implantitis in patients undergoing SIT in the present study.

Keywords: Peri-implantitis; Prevalence; Risk; Smoking

INTRODUCTION

If optimal plaque control is not achieved adjacent to dental implants, inflammation will occur. Peri-implant mucositis has been demonstrated to be a reversible inflammatory

Author Contributions

Conceptualization: Sven Rinke; Data curation: Marc Nordlohne; Formal analysis: Marc Nordlohne, Andreas Leha, Gerhard Schmalz, Sven Rinke; Investigation: Marc Nordlohne, Dirk Ziebolz; Methodology: Dirk Ziebolz, Stefan Renvert, Sven Rinke; Project Administration: Dirk Ziebolz; Writing - original draft: Marc Nordlohne, Gerhard Schmalz; Writing - review & editing: Dirk Ziebolz, Stefan Renvert, Andreas Leha, Sven Rinke.

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

condition in the vicinity of dental implants, whereas peri-implantitis is characterized by loss of the implant-surrounding bone [1]. The prevalence of peri-implant diseases is high, and peri-implant mucositis and peri-implantitis have been reported to occur in 43% and 22% of patients with implants, respectively [2].

To avoid peri-implant diseases, regular and comprehensive maintenance after implant placement is necessary and can be successfully applied [3-5]. Furthermore, an important advantage of the prevention of peri-implantitis is cost-effectiveness [6]. Accordingly, supportive implant therapy (SIT) as part of the regular care of patients who receive dental implant restoration appears to be indicated as a logical consequence. Nonetheless, peri-implant inflammation can occur even in patients who receive regular maintenance, albeit less frequently [7].

A potential cause of the persistence of peri-implant mucositis and peri-implantitis despite SIT could be the presence of different risk indicators, which have been repeatedly discussed in the literature and presented in recent review articles [8-10]. Several risk indicators are presumed to be relevant for peri-implant inflammation, including the presence of keratinized soft tissue, the regularity of supportive therapy, periodontal disease history, smoking habits, underlying systemic diseases, and further parameters [8-10]. In particular, smoking and a history of periodontal disease have been repeatedly discussed [8-13].

Accordingly, the present study was performed to assess the prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis, as well as the potential associations of different risk indicators with peri-implant diseases. For this goal, only patients undergoing SIT at a private dental practice were included. The aim of this practice-based cross-sectional study was to investigate whether common risk indicators for peri-implant diseases were associated with peri-implant mucositis and peri-implantitis in these patients. It was hypothesized that smoking, absence of keratinized mucosa, and history of periodontitis would be risk indicators for peri-implantitis in patients with fixed implant restorations undergoing SIT at a private dental practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The current study was performed as a clinical single-center practice-based cross-sectional study with additional retrospective data collection. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Leipzig (No. 080-16-14032016). All patients were informed verbally and in writing about the study and provided written informed consent.

Patients

Patients who were exclusively restored with the same type of dental implants (Neoss GmbH, Cologne, Germany) by a general dentist at a private dental practice in a mid-sized town (Weilburg, Germany) between January 1, 2007 and December 31, 2010 were asked to voluntarily participate in the study.

Patients who met the following criteria were included:

- Age between 18 and 75 years at the time of implant placement
- Attendance at supportive implant therapy at least once a year (SIT)
- Edentulous or partially dentate patients with a fixed superstructure and a functional period of the final prosthetic restoration of at least 60 months

- Panoramic radiograph immediately after surgery
- Panoramic radiograph within 6 months prior to data acquisition
- Periodontal examination (probing pocket depth [PPD] and bleeding on probing [BOP]) at 4 sites per tooth/implant within 6 months prior to data acquisition
- Complete medical history, including information on smoking/nonsmoking

Patients were excluded for the following reasons:

- Aggressive periodontitis
- Not undergoing SIT
- Inadequate radiograph
- No osseointegration of the implant
- Disagreement to participate in the study
- Other missing data
- Death of the patient

Based on the available patient records, data regarding age, sex, diabetes mellitus, and smoking habits were collected. A patient was considered a smoker if he/she reported smoking ≥ 10 cigarettes a day. Patients who did not report a smoking habit during the study period were considered nonsmokers. Individuals who had stopped smoking or smoked fewer than 10 cigarettes a day were not included in the analysis of smoking as a risk indicator [12]. Patients' history of periodontitis was assessed. Furthermore, implant-specific parameters, such as the time point of implant insertion, time point of prosthetic restoration and regular or irregular attendance at SIT visits in accordance with Rinke et al. [13], were assessed using patients' records.

Oral examination

Examination of remaining teeth

A periodontal examination was performed at each recall appointment to assess the overall burden of periodontal disease and/or the patient's need for periodontal treatment at the remaining teeth. The PPD and BOP were assessed at 4 measurement points per tooth using a periodontal probe (PCP 15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA), [13]. Furthermore, the clinical attachment loss (CAL) was recorded as the distance between the cemento-enamel junction and the bottom of the periodontal pocket. The need for periodontal treatment was defined in accordance with a Periodontal Screening and Recording (PSR) index score of 3 or 4 (PPD > 3.5 mm) [14]. For each patient, the maximum value of the PSR index was used to classify their need for treatment. Specifically, patients with PSR index scores of ≤ 2 were classified as not needing periodontal treatment, while patients with maximum PSR index scores of 3 or 4 were classified as needing periodontal treatment.

Examination of implants

Similarly, a millimeter-scale periodontal probe (PCP 15, Hu-Friedy) was used to measure the PPD at 4 sites per implant (mesio-buccal, disto-buccal, mesio-oral, and disto-oral), and BOP was documented 30 seconds after probing. Furthermore, the presence/absence of keratinized mucosa was assessed on the mid-buccal area of every implant site. Differences in color, texture, and mobility served as markers for mucogingival junction detection (presence: > 0.5 mm of keratinized mucosa, absence: ≤ 0.5 mm of keratinized mucosa) [12].

To differentiate between peri-implant mucositis and peri-implantitis, available panoramic radiographs were analyzed. During the survey period, radiographs were obtained only for routine diagnostic purposes.

Case definition

Following a previous study by this working group [13], peri-implant mucositis was defined according to the definition (PPD \geq 4 mm and BOP) of Roos-Jansaker et al. [15]. According to Karoussis et al. [16] and Roos-Jansaker et al. [17], peri-implantitis was diagnosed if progressive bone loss could be determined in addition to the symptoms of peri-implant mucositis. To assess radiographic bone loss (RBL), available panoramic radiographs (Planmeca Promax 2D, Planmeca Oy, Helsinki, Finland) obtained after functional periods ranging from 5 to 7 years were used and analyzed after calibrating the length of each implant with the respective software (Romexis, Planmeca Oy).

The distance between the implant shoulder and marginal bone level was measured at the mesial and distal aspect of each implant. The site with the most pronounced bone loss was chosen to represent each patient. Postoperative radiographs were used to assess the original bone level around the implant. According to the original protocol for the implant system used in this study, the implant shoulder should be placed in level with the alveolar crest. Implants with a supracrestally placed implant shoulder, which violated the surgical protocol, were excluded from this study. Given that no radiographs at the time of functional loading were available, the following definition of peri-implantitis was used: bone level located at least 3.5 mm apically of the implant shoulder on the last available radiograph in conjunction with BOP [18].

All radiographs were read by the same calibrated operator (S.R.). Radiographs from 12 patients with 39 implants were selected for a second analysis of the peri-implant bone level to assess intraexaminer variability [13]. These radiographs were chosen using a table of random numbers. In 89% of the analyzed implants, the intraexaminer analysis demonstrated a difference of the measurements of 0.5 mm, whereas a measurement difference of 0.5–1.0 mm was obtained for the remaining implant sites.

Supportive therapy

The supportive treatment for all patients at each appointment (at least once a year) included an assessment of the gingival bleeding index [19] and plaque index (plaque control record) [20]. The patients were reinstructed regarding oral hygiene measures and remotivated to perform effective individual plaque control, and professional tooth and implant cleaning was performed.

At least once per year, dental status and PPD measurements were obtained at 4 sites per tooth or implant, and BOP was documented 30 seconds after probing. Sites exhibiting a PPD of 4 mm and BOP, as well as sites with a PPD \geq 5 mm, were scaled subgingivally using ultrasonic and hand instruments for teeth or a special ultrasonic tip (Kavo Sonicflex Implant, Kavo Dental GmbH, Biberach, Germany) for implants, followed by manual instrumentation with titanium curettes for implants.

During the first year after implant insertion, SIT was recommended at 3-month intervals. In patients with stable, noninflamed conditions, a 6-month interval was employed thereafter. Patients with a habit of smoking and/or a history of periodontitis, as well as those exhibiting a plaque index of $>$ 35%, were recalled at 3-month intervals for SIT. When a plaque index $<$ 20% was established at 3 consecutive SIT appointments, the appointment interval was extended to 6 months. A patient who did not exceed the recommended intervals for SIT by more than 100% was classified as having regular SIT attendance. Patients who exceeded the recommended intervals by more than 100% were classified as having irregular SIT attendance [21].

Statistical analysis

Possible risk indicators were compared between patients with and without a diagnosis of peri-implantitis and peri-implant mucositis using the Fisher exact test for categorical variables. Otherwise, the Wilcoxon rank-sum test was used. Therefore, this study was limited to a patient-based evaluation of the endpoints of peri-implant mucositis and peri-implantitis. Risk indicators that demonstrated significant differences were combined in a multiple logistic regression model to assess their effect on each dependent variable (peri-implantitis/mucositis). The significance level was set to $\alpha=5\%$ for all statistical tests. All analyses were performed with the statistical software R (version 3.1.2, www.r-project.org).

RESULTS

Patients

Of 123 partially edentulous patients treated with the same implant system between January 2007 and June 2010, 84 patients with 169 implants met all the inclusion criteria and were willing to participate in the present study (Table 1). The mean age of the patients was 51.57 ± 13.05 years, and the median time after implant insertion was 6.1 years (25th/75th percentile: 5.5 years/7.0 years). The patients' characteristics are presented in Table 2. Moreover, 67% of the patients regularly attended SIT without exceeding the proposed risk-oriented intervals by greater than 100%. The remaining patients attended SIT irregularly (at least once a year).

Peri-implant mucositis and peri-implantitis were detected in 52% and 18% of the patients, respectively (Table 2). In 5 patients (3 smokers, 2 nonsmokers), peri-implantitis was diagnosed prior to the clinical follow-up examination of the present study. All patients received surgical treatment consisting of an open-flap debridement, as well as mechanical and chemical (5% hydrogen peroxide) implant decontamination. Systemic antibiotic therapy (Clindasaar, MIP Pharma GmbH, Blieskastel, Germany) was associated with the treatment. No regenerative therapy was performed. In 3 patients, progression of peri-implant bone loss was determined to have occurred during the course of the present study. At the time of the clinical follow-up examination, 2 of the 169 implants (1.2%) had been lost since placement. One failure was related to an implant fracture, and the second was caused by a progression of peri-implant bone loss.

Table 1. Number of included and excluded participants and distribution of the exclusion categories

Variable	Value
Total No. of patients	123
No. of included participants	84
No. of excluded participants	39
Reasons for exclusion	
Aggressive periodontitis	2
No supportive implant therapy	9
Inadequate radiograph	10
No osseointegration of implant	3
Disagreement to participate in the study	11
Other missing data (e.g., medical history, periodontal status)	3
Death of the patient	1

Table 2. Patients' characteristics

Variable	Value
Age in years	51.57±13.05
Time since implant insertion (yr)	6.1 (5.5/7.0)
Place of residence	
Urban	37 (44)
Rural	47 (56)
Employment status	
Employed/self-employed	65 (77)
Unemployed/retired	19 (23)
Sex	
Male	36 (43)
Female	48 (57)
Prosthetic usage period	
5.0–5.9 years	39 (47)
6.0–6.9 years	22 (26)
7.0–7.9 years	23 (27)
Smoking	
No	60 (71)
Yes	24 (29)
Diabetes mellitus	
No	79 (94)
Yes	5 (6)
History of periodontitis	
No	72 (86)
Yes	12 (14)
Regular SIT attendance	
No	28 (33)
Yes	56 (67)
Overall periodontal treatment need (PSI ≥3)	
No	40 (48)
Yes	44 (52)
Presence of keratinized soft tissue	
No	20 (24)
Yes	64 (76)
Peri-implant disease	
Healthy	25 (30)
Mucositis	44 (52)
Peri-implants	15 (18)
No. of implants	
1	44 (52)
2	21 (25)
≥3	19 (23)
Bleeding on probing at implant	
No	34 (40)
Yes	50 (60)
Pocket depth ≥4 mm at implant	
No	14 (17)
Yes	70 (83)
Bone loss ≥3.5 mm at implant	
No	69 (82)
Yes	15 (18)

Values are given as number (%), the mean±standard deviation or the median (25%/75% percentiles). SIT: supportive implant therapy.

Analysis of risk indicators for peri-implant mucositis

In the univariate analysis, only the number of implants was a significant risk indicator associated with peri-implant mucositis ($P=0.02$). More specifically, a higher number of implants (2 and ≥3) was associated with peri-implant mucositis. Smoking ($P=0.81$), history of periodontitis ($P=0.36$) and need for periodontal treatment (PSI ≥3 at the time of the clinical evaluation; $P=0.13$) as well

Table 3. Univariate analysis of potential risk indicators for the presence of mucositis

Variable	Healthy (n=40)	Mucositis (n=29)	P value
Age (years)	49.45±12.85	53.5±13.07	0.10
No. of implants			0.02
1	27 (68)	11 (38)	
2	8 (20)	9 (31)	
≥3	5 (12)	9 (31)	
Time since implant insertion	6.2 (5.6/7.1)	5.9 (5.5/6.6)	0.28
Diabetes			0.36
No	39 (98)	27 (93)	
Yes	1 (2)	2 (7)	
Sex			0.66
Male	16 (40)	14 (48)	
Female	24 (60)	15 (52)	
Presence of keratinized soft tissue			0.21
No	7 (17)	3 (10)	
Yes	33 (83)	26 (90)	
Overall periodontal treatment need (PSI ≥3)			0.13
No	23 (58)	21 (72)	
Yes	17 (42)	8 (28)	
Regular SIT attendance			0.36
No	11 (27)	12 (41)	
Yes	29 (73)	17 (59)	
Smoking			0.81
No	28 (70)	25 (86)	
Yes	12 (30)	4 (14)	
Prosthetic usage period in years			0.99
5.0–5.9	16 (40)	17 (59)	
6.0–6.9	11 (28)	5 (17)	
7.0–7.9	13 (32)	7 (24)	
History of periodontitis			0.36
No	36 (90)	22 (76)	
Yes	4 (10)	7 (24)	

Mean±standard deviation or median (25th/75th percentiles) of numerical variables and the absolute relative frequency of categorical variables are presented separately for patients with and without mucositis. The last column represents the P value of the Wilcoxon rank-sum test and Fisher exact test. Significant results are highlighted in bold (significance level $P<0.05$).

SIT: supportive implant therapy.

as irregular attendance at SPT ($P=0.36$) and the presence of keratinized mucosa around implants ($P=0.21$) were not associated with an increased risk for peri-implant mucositis (Table 3). The number of implants also remained a statistically significant factor in the multivariate analysis. Logistic regression analysis demonstrated that the presence of 3 or more implants (odds ratio [OR], 4.43; 95% confidence interval [CI], 1.36–15.05; $P=0.0136$) was associated with an increased risk for peri-implant mucositis (Table 4).

Table 4. Results of logistic regression for the dependent variable of mucositis

Mucositis	OR	95% CI	P value
No. of implants (1 vs 2 implants)	2.27	0.76–6.81	0.1422
No. of implants (1 vs ≥3 implants)	4.53	1.36–15.05	0.0136
Presence of keratinized mucosa	0.82	0.3–2.29	0.7087
Smoking	0.54	0.18–1.61	0.2693

Variables showing a significant difference between patients with and without mucositis and peri-implantitis were included, along with smoking status and the presence of keratinized mucosa. Significant results are highlighted in bold (significance level $P<0.05$).

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

Table 5. Univariate analysis of potential risk indicators for peri-implantitis.

Variable	No peri-implantitis (n=69)	Peri-implantitis (n=15)	P value
Age (yr)	51.19±13.35	53.33±11.82	0.72
No. of implants			0.42
1	38 (55)	6 (40)	
2	17 (25)	4 (27)	
≥3	14 (20)	5 (33)	
Time since implant insertion	6.1 (5.5/7.0)	6.3 (5.9/6.5)	0.93
Diabetes			0.22
No	66 (96)	13 (87)	
Yes	3 (4)	2 (13)	
Sex			0.99
Male	30 (43)	6 (40)	
Female	39 (57)	9 (60)	
Presence of keratinized mucosa			<0.001
No	10 (14)	10 (67)	
Yes	59 (86)	5 (33)	
Overall periodontal treatment need (PSI ≥3)			0.40
No	31 (45)	9 (60)	
Yes	38 (55)	6 (40)	
Regular SIT attendance			0.99
No	23 (33)	5 (33)	
Yes	46 (67)	10 (67)	
Smoking			0.03
No	53 (77)	7 (47)	
Yes	16 (23)	8 (53)	
Prosthetic usage period in years			0.27
5.0–5.9	33 (48)	6 (40)	
6.0–6.9	16 (23)	6 (40)	
7.0–7.9	20 (29)	3 (20)	
History of periodontitis			0.68
No	58 (84)	14 (93)	
Yes	11 (16)	1 (7)	

Mean±standard deviation or median (25th/75th percentiles) of numerical variables and the absolute relative frequency of categorical variables are presented separately for patients with and without peri-implantitis. The last column represents the P value of the Wilcoxon rank-sum test and Fisher exact test. Significant results are highlighted in bold (significance level $P<0.05$)
SIT: supportive implant therapy.

Analysis of risk indicators for peri-implantitis

In the univariate analysis, the presence of attached gingiva ($P<0.01$) and smoking ($P=0.03$) were associated with peri-implantitis (Table 5). No significant associations with peri-implantitis were found for history of periodontitis ($P=0.68$), need for periodontal treatment (PSR ≥3) at the time of the clinical evaluation ($P=0.40$), or irregular attendance at SIT ($P=1.00$) (Table 5).

In the multivariate analysis, smoking was significantly associated with an increased risk (OR, 5.88; 95% CI, 1.27–24.58; $P=0.0231$) for peri-implantitis, whereas the presence of keratinized mucosa around implants was significantly associated with a lower risk (OR, 0.05; 95% CI, 0.01–0.25; $P<0.001$) (Table 6).

Table 6. Results of logistic regression for the dependent variable of peri-implantitis

Variable	OR	95% CI	P value
Presence of keratinized mucosa	0.05	0.01–0.25	<0.001
Smoking	5.88	1.27–24.58	0.0231
No. of implants (1 vs 2 implants)	0.70	0.12–4.13	0.693
No. of implants (1 vs ≥3 implants)	2.22	0.44–11.29	0.337

Variables showing a significant difference without between patients with and without peri-implantitis were included, as well as the number of implants. Significant results are highlighted in bold (significance level $P<0.05$). OR: odds ratio, CI: confidence interval.

DISCUSSION

In the present study, the patient-based prevalence was 52% for mucositis and 18% for peri-implantitis. The presence of 3 or more implants was associated with an increased risk for mucositis. Furthermore, smoking and the absence of keratinized mucosa around implants were associated with an increased risk for peri-implantitis.

The main findings were consistent with the results presented in recent systematic reviews. In a systematic review including 1,497 patients with 6,283 implants, the patient-based prevalence rate for peri-implantitis was 18.8% [22]. Derks et al. [23] reported patient-based prevalence rates of 43% for mucositis and 22% for peri-implantitis. In an analysis of 47 clinical studies with an average clinical follow-up of at least 3 years, a patient-based peri-implantitis prevalence of 19.8% was reported, while the subject-based mucositis prevalence was 46.8% [24]. A similar patient-based peri-implantitis rate (18.5%) based on the evaluation of 29 clinical studies was reported in a more recently published systematic review [25]. These findings are consistent with the results of the present study.

Furthermore, the results of the present study are consistent with the findings of another cross-sectional study using comparable endpoints and diagnostic criteria. In that university-based study, the prevalence of peri-implantitis was 16.4% [12]. In another cross-sectional study with 588 patients, moderate or severe peri-implantitis (bone loss >2 mm) was detected in 14.5% of patients after an average observational period of 9 years [26].

However, the special condition in the current study was patients' attendance at SIT. It has been demonstrated that SIT plays an important role in reducing the prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis [7]. In other studies that investigated peri-implantitis prevalence in patients undergoing SIT, a lower patient-based prevalence was detected than in the current study. The reported prevalence of mucositis ranges from 36% to 39%, while that of peri-implantitis ranges from 9% to 16% [26,27]. Those studies demonstrated that patients undergoing SIT experienced a lower rate of biological complications, which is in contrast to the findings of the present study. In a previous practice-based study with a similar number of included patients that used the same diagnostic criteria and had a comparable observational period, 44.9% of the patients had peri-implant mucositis, and 11.2% of patients exhibited peri-implantitis; these rates are lower than those observed in the present study [13]. The difference between these results and those of the present study might be attributed to the different minimum observational periods (5 years in the present study compared with 2 years in the 2011 study by Rinke et al.) [13]. Moreover, the study populations differ in terms of the percentage of included smokers (29% in the present study and 19% in the aforementioned study by Rinke et al.) [13]. However, no associations between mucositis or peri-implantitis and irregular SIT were noted in the statistical analysis of the current study. A possible explanation for this may be related to the skewed distribution of patients attending SIT on a regular basis and those attending irregularly.

The treatment and prevention of peri-implant mucositis are key factors in preventing peri-implantitis [28]. Accordingly, the risk indicators for peri-implant mucositis are highly relevant. A recent review article reported that the few studies that assessed risk indicators for peri-implant mucositis have demonstrated that plaque accumulation and smoking should be considered as risk indicators [10]. It is therefore surprising that neither smoking nor regular attendance at SIT were risk indicators for peri-implant mucositis in

the current study. Only the presence of 3 or more implants was associated with an increased prevalence of peri-implant mucositis. Recent studies have demonstrated that the number of implants is associated with peri-implant diseases [12,23,29,30]. This association might be attributed to difficulties in performing adequate oral hygiene around multi-unit or splinted restorations, which are typically used in cases with multiple implants per patient [31]. This consideration applies to the patients with multiple implants in the present study, as they were predominantly restored with cemented multi-unit fixed superstructures.

Another possible reason for this association may be that single tooth restorations are placed predominantly due to tooth loss resulting from trauma or endodontic failure or congenital missing teeth. Multiple implant-based restorations or multiunit restorations are more likely to be used in patients with a history of periodontitis, which has been demonstrated to be a risk indicator for biological complications [11,12,32]. However, the present study was not able to confirm this association for peri-implantitis. A possible explanation can be attributed to the lower number of events for the endpoint of peri-implantitis than for the endpoint of mucositis and the limited number of patients included in the present study.

Based on the findings of the present study, the presence of keratinized mucosa around implants was associated with a lower risk for peri-implantitis, in both univariate and multivariate analyses. The determined OR of 0.05 means that the presence of keratinized mucosa is linked to a 20-fold decreased risk for the occurrence of peri-implantitis. The literature regarding this issue is inconclusive [33]. However, 4 recent cross-sectional studies found similar results to those of the current study [34-37]. Accordingly, a recent systematic review article concluded that the presence of an appropriate amount of keratinized mucosa is necessary for avoiding peri-implant inflammation [38]. These findings support the current study's results. For the interpretation of the results of the present study, it should be considered that the cut-off point for the presence/absence of keratinized mucosa was set at 0.5 mm, while comparable cross-sectional studies rated 2 mm as the limit for an appropriate width of keratinized mucosa [34,35,37]. It should be mentioned that the presence of keratinized mucosa is not a risk indicator, but directly contributes to the reduction of peri-implantitis risk. In a clinical setting, the presence of keratinized mucosa was more reliable than its complete absence. Therefore, the decision was made to assess and analyze the presence of keratinized mucosa, rather than its absence, in the current study.

Furthermore, in the present study, smoking was found to be a strong risk indicator associated with peri-implantitis. Several recently published clinical investigations have reported comparable findings to that of the current study [11,13,39,40]. These findings underscore the possible relevance of habitual smoking as a risk indicator associated with peri-implantitis. Nevertheless, these results should still be interpreted with caution, as recent meta-analyses have concluded that there was evidence for this factor only at a medium to medium-high level [8,9,34].

Furthermore, based on the literature, irregular maintenance and a history of periodontitis are relevant risk indicators [7,8-11,33,41]. However, the current study did not reveal any association between maintenance and a history of periodontitis as risk indicators for peri-implant disease. A possible explanation may be the relatively small study population and the skewed distribution of patients exposed to different risk indicators.

The present study failed to demonstrate an association between regular attendance at SIT and a reduced prevalence rate of peri-implantitis. The results of the present study are

different from those of a previous cross-sectional study using the same case definitions and risk-oriented SIT intervals. In the present study, 13% of the nonsmoking patients were diagnosed with peri-implantitis, whereas only 2.8% of nonsmoking patients exhibited peri-implantitis in the previous study [13]. The most noteworthy difference between these studies is the training and clinical experience of the provider of the SIT. In the study by Rinke and colleagues [13], SIT was provided by a single, well-trained registered dental hygienist with more than 15 years of practical experience. In the present study, SIT was rendered by various dental assistants with different qualifications. It might be hypothesized that the effectiveness of SIT is not only influenced by patient compliance, but also by the qualifications and experience of the dental staff providing SIT. The absence of plaque scores limits the degree to which the efficacy of the SIT visits could be evaluated. This also limits the conclusions regarding the association between SIT visits and the development of peri-implantitis. Further clinical investigations are necessary to evaluate the effects of SIT on the prevalence of peri-implant diseases in a well-maintained patient population.

The major strength of the current study is its design as a practice-based study that included 84 patients restored with 169 implants. Other strengths are that the minimal observational period was 5 years and that the functional period of the restored implants varied only to a comparatively small extent (median 6.1 years; 25th/75th percentiles: 5.5 years/7.0 years). However, the study is limited by its design as a cross-sectional study with a retrospective analysis without a prospective longitudinal assessment. The first main limitation of the retrospective design is that no cause-effect relationship on a longitudinal basis can be determined. Therefore, analytical cross-sectional studies are limited to examining the association between an exposure and a disease. The second limitation of a cross-sectional design involves the selection of the study population, which may bias the results. To select a representative source population in the present study, data were generated from a typical setting in a private dental office in a mid-size town in Germany with all clinical procedures performed by a general practitioner.

The present study analyzed possible risk indicators only at the patient level. A separate analysis of specific risk factors (e.g., the presence of keratinized mucosa) at the implant level would be of interest. However, this type of analysis would not be meaningful from the statistical point of view, as it would carry a high risk of being underpowered, which represents another limitation of the study. Moreover, the majority of parameters were patient-specific risk indicators (sex, age, smoking habit, history of periodontitis, adherence with supportive therapy, number of implants per patient, and diabetes). Accordingly, the patient-level analysis seems meaningful from a clinical perspective.

The present study evaluated implants from a single manufacturer. Therefore, potential implant-specific risk indicators (e.g., design and surface roughness) could not be analyzed. Furthermore, the inclusion of only patients with a fixed superstructure must be considered as a potential source of bias. Another limitation is that the statistical analysis was limited to a patient-based analysis; therefore, only patient-specific risk indicators could be analyzed.

Nevertheless, the present study makes a valuable contribution to the evaluation of patient-related risk indicators associated with peri-implantitis and peri-implant mucositis in the typical setting of a private practice after a prolonged period of clinical services.

Future prospective clinical trials are needed to confirm the findings of the present study in a more controlled setting with a larger population and a longer observational period.

In conclusion, the number of implants was associated with an increased risk for peri-implant mucositis. This indicates the need for particularly careful attention to patients who have higher numbers of implants to prevent peri-implant mucositis. Furthermore, missing keratinized mucosa and smoking were risk indicators for peri-implantitis in patients under SIT in a private practice setting 5 years after implant restoration. Accordingly, increased information, motivation for self-performed oral hygiene measures, and professional care are essential to prevent disease development in smoking patients in whom dental implants are placed.

REFERENCES

1. Lang NP, Berglundh T Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38 Suppl 11:178-81.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42 Suppl 16:S158-71.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2016;95:372-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med* 2014;10:34.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Alani A, Bishop K. Peri-implantitis. Part 2: prevention and maintenance of peri-implant health. *Br Dent J* 2014;217:289-97.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Schwendicke F, Tu YK, Stolpe M. Preventing and treating peri-implantitis: a cost-effectiveness analysis. *J Periodontol* 2015;86:1020-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2012;39:173-81.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:e62-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Stacchi C, Berton F, Perinetti G, Frassetto A, Lombardi T, Khoury A, et al. Risk factors for peri-implantitis: effect of history of periodontal disease and smoking habits. a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Renvert S, Polyzois I. Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *J Clin Periodontol* 2015;42 Suppl 16:S172-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Saaby M, Karring E, Schou S, Isidor F. Factors influencing severity of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:7-12.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:144-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:826-33.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Landry RG, Jean M. Periodontal screening and recording (PSR) index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. *Int Dent J* 2002;52:35-40.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

15. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol* 2006a;33:283-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Karoussis IK, Müller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:1-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006b;33:290-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S278-85.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229-35.
[PUBMED](#)
20. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol* 1972;43:38.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Eickholz P, Kaltschmitt J, Berbig J, Reitmeir P, Pretzl B. Tooth loss after active periodontal therapy. 1: patient-related factors for risk, prognosis, and quality of outcome. *J Clin Periodontol* 2008;35:165-74.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013;84:1586-98.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res* 2016;95:43-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;62:1-12.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Rakic M, Galindo-Moreno P, Monje A, Radovanovic S, Wang HL, Cochran D, et al. How frequent does peri-implantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018;22:1805-16.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Mir-Mari J, Mir-Orfila P, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Prevalence of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a private practice environment. *J Clin Periodontol* 2012;39:490-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Frisch E, Ziebolz D, Rinke S. Long-term results of implant-supported over-dentures retained by double crowns: a practice-based retrospective study after minimally 10 years follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:1281-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Salvi GE, Zitzmann NU. The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29 Suppl:292-307.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Passoni BB, Dalago HR, Schuldt Filho G, Oliveira de Souza JG, Benfatti CA, Magini RS, et al. Does the number of implants have any relation with peri-implant disease? *J Appl Oral Sci* 2014;22:403-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Gurgel BC, Montenegro SC, Dantas PM, Pascoal AL, Lima KC, Calderon PD. Frequency of peri-implant diseases and associated factors. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:1211-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Serino G, Ström C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:169-74.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantology* 2015;8:75-88.
[PUBMED](#)
33. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: a systematic review. *J Periodontol Res* 2018;53:657-81.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:376-82.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

35. Ferreira CF, Buttendorf AR, de Souza JG, Dalago H, Guenther SF, Bianchini MA. Prevalence of peri-implant diseases: analyses of associated factors. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2015;23:199-206.
[PUBMED](#)
36. Rohn A, Aslroosta H, Akbari S, Najafi H, Zayeri F, Hashemi K. Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:314-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Grischke J, Karch A, Wenzlaff A, Foitzik MM, Stiesch M, Eberhard J. Keratinized mucosa width is associated with severity of peri-implant mucositis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:457-65.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Pranskunas M, Poskevicius L, Juodzbalsys G, Kubilius R, Jimbo R. Influence of peri-implant soft tissue condition and plaque accumulation on peri-implantitis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7:e2.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Carcuac O, Jansson L. Peri-implantitis in a specialist clinic of periodontology. Clinical features and risk indicators. *Swed Dent J* 2010;34:53-61.
[PUBMED](#)
40. Ziebolz D, Schmalz G, Gollasch D, Eickholz P, Rinke S. Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88:47-52.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Renvert S, Aghazadeh A, Hallström H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:522-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

3. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent

Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

eingereicht von: Marc Nordlohne
angefertigt an der: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie,
Universitätsklinikum Leipzig
betreut von: Prof. Dr. med. dent. Dirk Ziebolz, M. Sc.
eingereicht am: 10/2020

Entzündlich bedingte Komplikationen von Implantaten, wie die peri-implantäre Mukositis und Peri-implantitis, haben eine hohe Prävalenz. Die Ätiologie ist grundsätzlich multifaktoriell, als primäre Ursache gilt eine bakterielle Infektion. Daneben ist das Wissen von Risikofaktoren bzw. -indikatoren von klinischer Bedeutung bei der Planung, Insertion und Versorgung sowie präventiven Betreuung von Implantaten. Im Weiteren ist durch Festlegung einer präventionsorientierten Nachsorge ein langfristiger Implantaterfolg für den Patienten zu sichern.

Ziel dieser praxisbasierten Querschnittsstudie war es, Risikoindikatoren für peri-implantäre Erkrankungen, peri-implantäre Mukositis (M) sowie Peri-implantitis (P) bei Patienten in unterstützender Implantatstherapie (engl. supportive implant therapie SIT) mit mindestens 5 Jahren Belastungsphase zu eruieren.

84 Patienten mit 169 Implantaten wurden einbezogen (durchschnittliche Belastungszeit: $5,8 \pm 0,8$ Jahre). Einschlusskriterien waren: alle Patienten wurden mit demselben Implantatsystem (Neoss GmbH, Köln) sowie in derselben privaten zahnärztlichen Praxis prothetisch versorgt, das Vorhandensein von auswertbaren radiologischen Aufnahmen unmittelbar nach Implantation und weitere Aufnahmen mindestens 5 Jahre nach Eingliederung einer festsitzenden, implantat-prothetischen Versorgung, die Einverständniserklärung der Patienten, eine vollständige Patientendokumentation mit

zahnärztlichen Befunden- und Therapieverlauf vor und nach Implantatinsertion, respektive in der Belastungsphase. Zudem sollten Informationen zu Rauchgewohnheiten, Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und aktuelle Medikamenteneinnahme, wie z.B. Immunsuppressiva und Kortikosteroide, vorliegen. Aus der Patientendokumentation wurden unter anderem folgende Daten erfasst: parodontale Vorerkrankung, die Durchführung einer systematischen Parodontitisbehandlung und die Wahrnehmung der unterstützenden Implantatnachsorge (UIT; regelmäßig/unregelmäßig), allgemeine Anamnese (u.a. Allgemeinerkrankungen, Rauchgewohnheiten).

In einer zahnärztlichen Untersuchung im Rahmen der UIT wurden folgende Befunde an den Implantaten erhoben: Sondierungstiefen (ST) an vier Messpunkten (mesial, lingual, distal, vestibulär) und Blutung auf Sondierung (engl. *bleeding on probing* = BOP), ggf. auftretende Suppuration, Gingivarezession sowie Feststellung des Vorhandenseins der befestigten/keratinisierten Mukosa sowie radiologischer Knochenverlust (KV). Hierbei wurde festgelegt: keratinisierte Mukosa < 0,5 mm entsprach „keine keratinisierte Mukosa“ und $\geq 0,5$ mm entsprach „vorhandene keratinisierte Mukosa“. Anhand der erfassten klinischen Parameter wurden die peri-implantäre Erkrankungen wie folgt definiert: Die peri-implantäre Mukositis ergab sich aus dem Vorhandensein einer Sondierungstiefe ≥ 4 mm und einem positiven BOP Ergebnis. Die Peri-implantitis wurde definiert anhand des Vorhandenseins von einer Sondierungstiefe ≥ 5 mm, einem positiven BOP sowie zusätzlich einem radiologischen Knochenverlust $\geq 3,5$ mm. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Fisher's exact- und Wilcoxon-Test sowie multipltem logistischem Regressionsmodell. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Von den 84 Patienten waren 48 Frauen und 36 Männer. 24 Teilnehmer gaben an aktuell Raucher zu sein und bei 12 Patienten wurde eine PAR-Vorerkrankung vorab therapiert. Bei weiteren fünf lag aktuell ein Diabetes mellitus vor. Von den 84 Patienten nahmen 56 regelmäßig an der empfohlenen UIT teil. Die patientenbezogenen Prävalenzen betragen für die peri-implantäre Mukositis 52% und für die Peri-implantitis 18%. Im Beobachtungszeitraum gingen drei (1,8%) der 169 Implantaten verloren.

Für die peri-implantäre Mukositis war univariat lediglich mit der Implantatanzahl ein signifikanter Zusammenhang verifizierbar ($p=0,02$). Für andere Faktoren wie Geschlecht, Vorliegen einer ausreichend breiten und keratinisierten Mukosa, Rauchen

und längere prothetische Funktionsphase über 5 Jahre war kein signifikanter Zusammenhang festzustellen ($p > 0,05$). Im multiplen logistischen Regressionsmodell war die Anzahl von einem zu drei Implantaten ebenfalls signifikant mit einem höheren Risiko für eine Mukositis assoziiert ($p = 0,0136$, Odds ratio: 4,53, CI: 1,36 – 15,05).

Für die Peri-implantitis zeigte die univariate Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein keratinisierter Mukosa ($p < 0,001$) sowie dem Rauchen ($p = 0,03$). Für andere Faktoren wie Geschlecht, das Vorhandensein einer parodontalen Vorerkrankung oder einer längeren prothetischen Funktionsphase war dies nicht festzustellen ($p > 0,05$). Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte Rauchen ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine Peri-implantitis ($p = 0,0231$, Odds ratio: 5,88, CI: 1,27 – 24,58), wohingegen bei vorhandener keratinisierter Mukosa ein signifikant geringeres Auftreten einer Peri-implantitis festzustellen war ($p < 0,001$, Odds ratio: 0,05, CI: 0,01 - 0.25).

Unter Berücksichtigung der Limitation dieser praxisbasierten Querschnittsstudie steigt mit zunehmender Anzahl an Implantaten auf Patientenebene das Risiko für eine peri-implantäre Mukositis. Zudem sind Rauchen und fehlende keratinisierte Mukosa bedeutende Risikoindikatoren für eine Peri-implantitis bei Patienten unter SIT nach über 5-jähriger Belastungsphase. Beide Einfluss- bzw. Risikoindikatoren sollten entsprechend in der Implantatplanung und -nachsorge berücksichtigt werden. Zudem ist der Patient über seine individuellen Risikofaktoren und die Möglichkeiten der Prävention aufzuklären. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Funktionsphasen von feststehendem Zahnersatz, ggf. auch für anderen Implantatsystemen, sind wünschenswert um die Ergebnisse zu überprüfen bzw. zu verifizieren. Im Weiteren ist im Rahmen eines präventionsorientierten Behandlungskonzeptes zu empfehlen, dass weitere Studien insbesondere die Risikoindikatoren Rauchen und fehlende keratinisierte Mukosa auf ihre Bedeutung für das Begünstigen oder Entstehen peri-implantären Erkrankungen untersuchen.

4. Literatur

Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol* 2018;45(Suppl 20):230–236.

Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013;84(11):1586-98.

Bahat O & Sullivan RM. Parameters for successful implant integration revisited part II: algorithm for immediate loading diagnostic factors. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12 (Suppl 1):e13-22.

Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):305–316.

Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hammerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol* (Suppl 20) 2018;45:286–291.

Berglundh T, Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H. Peri-implantitis and its prevention. *Clin Oral Implants Res* 2019;30(2):150-155.

Brito C, Tenenbaum HC, Wong BK, Schmitt C, Nogueira-Filho G. Is keratinized mucosa indispensable to maintain peri-implant health? A systematic review of the literature. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014;102(3):643-50.

Buser D, Janner SF, Wittneben JG, Bragger U, Ramseier CA, Salvi GE. 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012 14(6):839–851.

Caton J, Armitage G, Berglundh T et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018;45 (Suppl 20):1-8

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prosthodont* 2017;30(3):219–237.

Cochran DL. The evidence for immediate loading of implants. *J Evid Based Dent Pract* 2006;6:155 - 63.

Cosgarea R, Sculean A, Shibli JA, Salvi GE. Prevalence of peri-implant diseases—a critical review on the current evidence. *Braz Oral Res* 2019;33 (Suppl 1):e63.

Deas DE, Mackey SA, Mc Donell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2003;32:82-104.

Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42 (Suppl 16):158-71.

Eskow CC, Oates TW. Dental Implant Survival and Complication Rate over 2 Years for Individuals with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Implant Dent Relat Res* 2017;19(3):423-431.

Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* 2006 33(12):929–935.

Gürlek Ö, Gümüs P, Buduneli N. Smokers have a higher risk of inflammatory peri-implant disease than non-smokers. *Oral Dis* 2018;24(1-2):30-32.

Hämmerle CHF, Tarnow D. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: a narrative review. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):291–303.

Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35:292-304.

Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):257–266.

Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E, Giovannoli JL, Goldstein M, Lambert F, Ortiz-Vigon A, Polyzois I, Salvi GE, Schwarz F, Serino G, Tomasi C, Zitzmann NU. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2015;42(Suppl 16):152-157.

Karbach J, Callaway A, Kwon YD, d'Hoedt B, Al-Nawas B. Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(3):491-6.

Keeve PL, Khoury F. Long-term results of peri-implant conditions in Periodontally compromised patients following lateral bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;32:137–146.

Klinge B, Meyle J; Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Review;23(Suppl 6):108-10.

Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14(2):215-20.

Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansåker AM, Peña AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Renvert S. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(4):380-5.

Lang NP, Berglundh T; Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periimplant diseases: where are we now?-Consensus of the

Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38(Suppl 11):178-81.

Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol* 2013 Review;84(12):1755-67.

Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(Suppl 8):282-5.

Louropoulou A, Slot DE, Weijden F. The effects of mechanical instruments on contaminated titaniumdental implant surfaces: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2014;25(10):1149-60.

Lupi SM, Granati M, Butera A, Collesano V, Rodriguez Y Baena R. Air-abrasive debridement with glycine powder versus manual debridement and chlorhexidine administration for the maintenance of peri-implant health status: a six-month randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2017 Nov;15(4):287-294.

Maminskas J, Puisys A, Kuoppala R, Raustia A, Juodzbaly G. The prosthetic influence and biomechanics on peri-implant strain: a systematic literature review of finite element studies. *J Oral Maxillofac Res* 2016;7(3):e4.

Mawhinney, J., Connolly, E., Claffey, N., Moran, G. & Polyzois, I. An in vivo comparison of internal bacterial colonization in two dental implant systems: identification of a pathogenic reservoir. *Acta Odontologica Scandinavica* 2015;73: 188-194.

Mengel R, Buns CE, Mengel C, Flores-de-Jacoby L. An in vitro study of the treatment of implantsurfaces with different instruments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(1):91-6.

Mombelli A & Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2011;38(Suppl 11):203-13.

Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, Catena A. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Det Res* 2016;43:323-34.

Monje A, Wang HL, Nart J. Association of Preventive Maintenance Therapy Compliance and Peri-Implant Diseases: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*. 2017;88(10):1030-1041.

Monnouchi S, Maeda H, Yuda A, Serita S, Wada N, Tomokiyo A, Akamine A. Benzo[a]pyrene/aryl hydrocarbon receptor signaling inhibits osteoblastic differentiation and collagen synthesis of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*. 2016;51(6):779-788.

Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus-a systematic review. *Int J Implant Dent*. 2016 Dec;2(1):5.

Pjetursson BE, Helbling C, Weber HP, Matuliene G, Salvi GE, Bragger U, Schmidlin K, Zwahlen M, Lang NP. Peri-implantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(7):888–894.

Quirynen M, Bollen CM, Papaioannou W, Van Eldere J, van Steenberghe D. The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis: short-term observations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(2):169-78.

Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018;45(Suppl 20):278–285.

Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol 2000.* 2018;76(1):180-190.

Roccuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(4):491-6.

Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Persson GR, Renvert S. Long term stability of surgical bone regenerative procedures of peri-implant lesions in a prospective case-control study over 3 years. *J Clin Periodontol* 2011;38:590–597.

Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow up of implant treatment. Part II: Presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006;33:290-295.

Saleh MHA, Ravidà A, Suárez-López Del Amo F, Lin GH, Asa'ad F, Wang HL. The effect of implant-abutment junction position on crestal bone loss: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018;20(4):617-633.

Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(2):182-190.

Schmalz G, Rinke S, Ziebolz D. Periimplantäre Erkrankungen – Erkennen, Therapieren und Vorbeugen Teil 3: Langfristige Implantatgesundheit durch Prävention. *Implantologie Journal* 2016;9:30-34

Schmalz G, Rinke S, Ziebolz D. Vorausschauende Diagnostik und präventionsorientierte Therapie peri-implantärer Erkrankungen. *Impuls* 2017;21:62-69.

Schmalz G, Ziebolz D. Changing the Focus to the Whole Patient instead of One Oral Disease: The Concept of Individualized Prevention. *Adv Prev Med.* 2020 May 20;2020:6752342.

Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Becker J. The impact of laser application on periodontal and peri-implant wound healing. *Periodontol 2000* 2009;51:79–108.

Schwarz F, Becker J, Civale S, Sahin D, Iglhaut T, Iglhaut G. Influence of the width of keratinized tissue on the development and resolution of experimental peri-implant mucositis lesions in humans. *Clin Oral Implants Res* 2018a;29(6):576-582.

Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42(Suppl 16):202-213.

Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2018b;45(Suppl 20):246–266.

Schwarz F, John G, Schmucker A, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: a 7-year follow-up observation. *J Clin Periodontol* 2017;44:337–342.

Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2015 Dec;1(1):22.

Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent* 2006;15(3):212-8.

Serino G, Turri A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:1214–1220.

Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis-a review. *Head Face Med.* 2014;3(10):34.

Stacchi C, Berton F, Perinetti G, Frassetto A, Lombardi T, Khoury A, Andolsek F, Di Lenarda R. Risk Factors for Peri-Implantitis: Effect of History of Periodontal Disease and Smoking Habits. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Res.* 2016;7(3):e3.

Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol* 2000;71(4):546-9.

Tastepe CS, Liu Y, Visscher CM, Wismeijer D. Cleaning and modification of intraorally contaminated titanium discs with calcium phosphate powder abrasive treatment. *Clin Oral Implants Res* 2013;24(11):1238-46.

Testori T, Weinstein T, Scutellà F, Wang HL, Zucchelli G. Implant placement in the esthetic area: criteria for positioning single and multiple implants. *Periodontol 2000.* 2018;77(1):176-196.

Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE, Sanz-Sánchez I. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29(Suppl 15):32-49.

Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases- quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of periimplant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 2012;39:207-223.

Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol* 2015;42(Suppl 16):1-4.

Wallowy P, Dorow A. Lateral augmentation of the maxilla and mandible using framework technique with allogeneic bone grafts. *J Oral Implantol.* 2012;38(6):661-7.

Wilson TG Jr. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol* 2009;80:1388–1392.

Wu X, Al-Abedalla K, Abi-Nader S, Daniel NG, Nicolau B, Tamimi F. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Dental Implant Failure: A Cohort Study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2017;19(2):222-232.

Zaugg LK, Zehnder I, Rohr N, Fischer J, Zitzmann NU. The effects of crown venting or pre-cementing of CAD/CAM-constructed all-ceramic crowns luted on YTZ implants on marginal cement excess. *Clin Oral Implants Res* 2018;29(1):82-90.

Zeza B, Pilloni A. Peri-implant mucositis treatments in humans: a systematic review. *Ann Stomatol (Roma)* 2012;3:83-89.

Ziebolz D, Klipp S, Schmalz G, Schmickler J, Rinke S, Kottmann T, Fresmann S, Einwag J. Comparison of different maintenance strategies within supportive implant therapy for prevention of peri-implant inflammation during the first year after implant restoration. A randomized, dental hygiene practice-based multicenter study. *Am J Dent.* 2017 Aug;30(4):190-196.

Ziebolz D, Schmalz G, Rinke S. Peri-implantäre Erkrankungen-Erkennen, Therapieren und Vorbeugen. *Implantologie Journal.* 2016;04:12-19.

Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35(8 Suppl):286–91.

5. Wissenschaftliche Präsentationen

D. Ziebolz, M. Nordlohne, G. Schmalz, X. Schulz, S. Renvert, S. Rinke.

Rauchen und fehlende befestigte Gingiva sind Risikofaktoren für Peri-implantitis nach 5 Jahren unterstützender Implantattherapie.

DGParo-Jahrestagung, Dresden 2017 [Posterpräsentation]

6. Darstellung des eigenen Beitrags

Erklärung über den wissenschaftlichen Beitrag des Promovenden zur Publikation

Name, Vorname: Nordlohne, Marc
Institut: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Angestrebter Doktorgrad: Dr. med. dent
Thema der Dissertation: Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

Hiermit erkläre ich, dass ich bei der Erstellung und Veröffentlichung der Publikation:

Sven Rinke, Marc Nordlohne, Andreas Leha, Stefan Renvert, Gerhard Schmalz, Dirk Ziebolz.

Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: results from a practice-based cross-sectional study

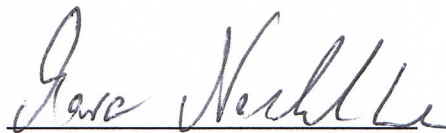
J Periodontal Implant Sci. 2020 Jun;50(3):183-196.

folgenden wissenschaftlichen Beitrag geleistet habe:

- administrative Vorbereitung: Ausarbeitung des Studienprotokolls zur Beurteilung des Forschungsvorhabens durch die Ethik-Kommission
- Organisation der klinischen Querschnittsstudie
- zahnärztliche Untersuchung der Studienteilnehmer
- Datenerfassung für die statistische Auswertung
- Interpretation der Ergebnisse
- (Mit-)Erstellung des Manuskripts

Lauingen, 22.10.20

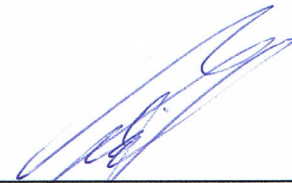
Ort, Datum



Marc Nordlohne

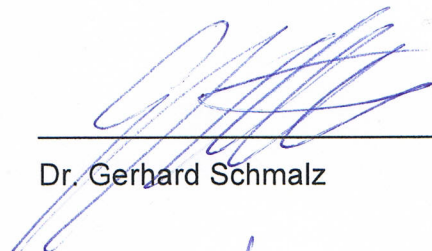
Hiermit bestätige ich als Mitautor o.g. Publikation die von Herrn Marc Nordlohne
abgegebene Erklärung:

Leipzig, 13.10.2020
Ort, Datum



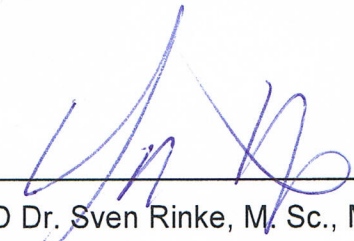
Prof. Dr. Dirk Ziebolz, M. Sc.
(korrespondierender Autor)

Leipzig, 13.10.2020
Ort, Datum



Dr. Gerhard Schmalz

HANNOVER, 19.10.2020
Ort, Datum



PD Dr. Sven Rinke, M. Sc., M. Sc.

7. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

17.10.2020

Datum



Unterschrift

8. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei denen bedanken, die durch ihre persönliche oder fachliche Unterstützung maßgeblich zur Fertigstellung und zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dirk Ziebolz für das Vertrauen und die Möglichkeit, vorliegende Arbeit erstellen zu dürfen. Vor allem durch seine hervorragende Betreuung und das Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten, sowie durch sein stets offenes Ohr und seinen Optimismus konnte die Arbeit mit Erfolg fertig gestellt werden.

Weiterhin danke ich den Mitautoren des Publikationsmanuskripts, die einen großen Anteil zur Veröffentlichung dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders möchte ich mich hier bei Herrn PD Dr. Sven Rinke für den unermüdlichen Einsatz beim Erstellen der Endfassung des Manuskripts bedanken. Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Team für die Unterstützung während der klinischen Untersuchungen. Ein besonderer Dank gilt hierbei auch Frau Christiane Neurohr, die mit außergewöhnlichem Engagement die Patientenbetreuung durchgeführt hat. Frau Dr. Xenia Schulz und Herrn Dr. Andreas Leha möchte ich für die statistische Auswertung der erhobenen Daten und vor allem für das Einbringen zusätzlicher Ideen bei der Auswertung danken.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Ehemann Dr. med. André Nordlohne für seine bedingungslose Unterstützung.