

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

**Ossäres Einheilverhalten eines neuen, säuregeätzten, sandgestrahlten und
ultrahydrophilen Implantatsystems – eine *in-vivo*-Vergleichsstudie**

DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Christopher Holfeld

aus Düsseldorf

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.07.2021

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aqua dest	destilliertes Wasser
BChI	Bone-Chamber-Ingrowth
BMP	Bone morphogenic protein
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
cBIC	cortical Bone-Implant-Contact
cp-Titan	commercially pure Titan
engl.	englisch
FGF-FN	fibroblast growth factor-fibronectin
HA	Hydroxylapatit
KG	Körpergewicht
max.	maximal
Max.	Maximale Werte
Min.	Minimale Werte
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MPS	mononukleäres phagozytäres System
MW	Mittelwert
OPG	Osteoprotegerin
PDGF	platelet derived growth factor
PEEK	Polyetheretherketon
PMMA	Polymethylmethacrylat
RANK-Rezeptor	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
sBIC	spongiös Bone-Implant-Contact
SD	Standardabweichung
SLA	sandblasted acid-etched
Tab.	Tabelle
TPS	Titan-Plasma-Spray
TRAcP	tartrate-resistant acid phosphatase
u.a.	unter anderem

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Maximale Massenprozent anderer Elemente in verschiedenen Reintitan-Graden
- Tab. 2: Exemplarischer Zusammenhang zwischen Kontaktwinkel und Benetzbarkeit von Wasser mit festen Gegenständen mit deren biologischer Interaktion
- Tab. 3: Gruppeneinteilung und Opferungszeitpunkte der Versuchstiere
- Tab. 4: Dehydration, Intermedium, Immersion und Infiltrationszeiten der Lösungen
- Tab. 5: Inhaltsstoffe der Stammlösungen
- Tab. 6: Erfolgreich eingehheilte Implantate (53/54)
- Tab. 7: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 1 Woche für 3 Implantatsysteme
- Tab. 8: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 2 Woche für 3 Implantatsysteme
- Tab. 9: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 4 Woche für 3 Implantatsysteme

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Implantats, eines Abutments und einer Suprakonstruktion (mit freundlicher Genehmigung der DFV Deutsche Familienversicherung AG)
- Abb. 2: Diagramm zur Veranschaulichung des Überganges von Primär- zu Sekundärstabilität während der Einheilphase
- Abb. 3: Kontaktwinkelmessung eines Wassertropfens auf hydrophober (A) und hydrophiler (B) Oberfläche (mit freundlicher Genehmigung der Firma Logon)
- Abb. 4: Darstellung verschiedener Gewindetypen
- Abb. 5: Darstellung verschiedener Gewindeparameter
- Abb. 6: Bild eines Camlog Screw-Line Promote Plus Implantats (mit freundlicher Genehmigung der Firma Camlog Vertriebs GmbH)
- Abb. 7: Bild eines Logon 3 Implantats (mit freundlicher Genehmigung der Firma Logon)
- Abb. 8: Noch nicht vollständig inseriertes Implantat mit aufgesetzter Einschraubhülse
- Abb. 9: Vollständig inseriertes Implantat mit aufgesetzter Einschraubhülse
- Abb. 10: Vollständig inseriertes Implantat mit eingebrachter Einheilschraube
- Abb. 11: Makroskopisch erfolgreich eingeheiltes Implantat
- Abb. 12: Makroskopisch nicht erfolgreich eingeheiltes Implantat
- Abb. 13: Eingeheiltes Implantat nahe des Gelenkkopfes als Ausschnitt eines DVTs
- Abb. 14: Zusammenfassende Übersicht der Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath (mit freundlicher Genehmigung der Firma EXAKT)
- Abb. 15: Schematische Abmessung des cBIC (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)
- Abb. 16: Schematische Abmessung des sBIC (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)
- Abb. 17: Schematische Abmessung des BChI (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)
- Abb. 18: Schematische Abmessung des PLF (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)
- Abb. 19: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb verschiedener Implantatgruppen nach 1 Woche
- Abb. 20: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 1 Woche des SA1 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2.3)

- Abb. 21: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 1 Woche des SA2 Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 22: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 1 Woche des SAUH Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 23: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb verschiedener Implantatgruppen nach 2 Wochen
- Abb. 24: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SA1 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 25: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SA2 Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 26: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SAUH Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 27: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb verschiedener Implantatgruppen nach 4 Wochen
- Abb. 28: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SA1 Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 29: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SA2 Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)
- Abb. 30: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SAUH Implantates (Färbung Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	2
2.1 Fundament der modernen Implantologie	2
2.2 Aufbau Implantatsystem	3
2.3 Knochen	4
2.3.1 Anatomie	5
2.3.2 Histologie	5
2.3.3 Biochemie	6
2.3.4 Physiologie	7
2.3.5 Knochenqualität	7
2.4 Implantateinheilung	9
2.5 Erfolgsfaktoren für das Implantatüberleben	10
2.6 Titanimplantate	11
2.6.1 Material	11
2.6.2 Osseointegration	13
2.7 Implantatmakrodesign	16
2.8 Implantatmikrodesign	18
2.8.1 Verfahren zur Oberflächenmodifikation	18
2.9 Chirurgische Insertionstechnik	19
2.10 Belastungsprinzipien	20
2.11 Analogie Mensch und Kaninchen	22
2.12 Traktandum	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Materialien	23
3.1.1 Beschreibung der Prüfkörper	23
3.1.2 Tierkollektiv und Haltungsbedingungen	23
3.2 Methoden	24
3.2.1 Implantationsschema	24
3.2.2 Operationsdurchführung	25
3.3. Präparation der Proben	26
3.3.1 Probenentnahme & -aufbereitung	26
3.3.2 Präparatbearbeitung	29

3.3.3 Präparatfärbung	30
3.4 Histomorphometrische Auswertung	31
3.4.1 cBIC (cortical Bone-Implant-Contact)	31
3.4.2 sBIC (spongiös Bone-Implant-Contact)	31
3.4.3 BChI (Bone-Chamber-Ingrowth)	32
3.4.4 PLF (percentage of linear bone fill)	32
3.5 Statistische Auswertung	33
<u>4. Ergebnisse</u>	<u>34</u>
4.1 Opferung nach 1 Woche	34
4.2 Opferung nach 2 Wochen	37
4.3 Opferung nach 4 Wochen	40
<u>5. Diskussion</u>	<u>44</u>
5.1 Material und Methoden	44
5.1.1 Kleintiermodell: Kaninchen	44
5.1.2 Zeitliches Protokoll	45
5.1.3 Operative Vorgehensweise	45
5.1.4 Einheilungsphase	46
5.1.5 Präparation der Proben	46
5.1.6 Histomorphometrische Auswertung	48
5.2 Diskussion der Ergebnisse	48
<u>6. Zusammenfassung</u>	<u>60</u>
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	<u>62</u>
<u>8. Danksagung</u>	<u>71</u>
<u>9. Tabellarischer Lebenslauf</u>	<u>72</u>

1. Einleitung

Im Rahmen moderner, synoptischer zahnmedizinischer Versorgungskonzepte stellen zahnärztlich-ossale Implantate einen wichtigen Grundpfeiler zur funktionell-mastikatorischen aber auch epithetischen Versorgung betroffener Patienten dar (1). Bei derzeit erreichten hohen Einheilungsraten der Implantate spielt der Patientenkomfort im Sinne kurzer Einheilzeiten aber auch die Ästhetik eine immer wichtiger werdende Rolle, wobei anatomisch-physiologische Besonderheiten hier die zu erreichenden Grenzen markieren. Albrektsson et al. formulierten sechs Punkte, die für den Implantaterfolg notwendig sind. Unter diesen sind Implantatmaterial, -design und -oberfläche vom Hersteller beeinflussbar. Knochenzustand, chirurgische Insertionstechnik und Belastungsbedingung sind allerdings von dem Patienten und dem behandelnden Arzt abhängig (2).

In der vorliegenden Arbeit wurde vor allem im Hinblick auf den dritten Punkt (Implantatoberfläche) die Osseointegration zweier neuen Implantatsysteme *in vivo* evaluiert und mit einem etablierten, kommerziell erhältlichen System verglichen. Eines der neuen Implantatsysteme zeichnete sich hierbei besonders durch eine sehr starke Hydrophilie („Ultrahydrophilie“) aus. Zusätzlich sorgt bei diesem System eine spezielle Salzbeschichtung für einen verlangsamten Verlust der Hydrophilie bei Luftkontakt. Hypothese dieser Studie war, dass die beiden neuen Implantatsysteme mindestens genauso gut ossär einheilen würden, wie das etablierte Implantatsystem. Darüber hinaus wurde vermutet, dass das ultrahydrophile Implantatsystem, vor allem zu Beginn der Einheilung, dem etablierten und dem anderen neuen Implantatsystem überlegen sein werde. Außerdem wurde geprüft, ob das ultrahydrophile Implantatsystem nach längerer Einheilzeit den anderen Implantatsystemen im Sinne der knöchernen Einheilung überlegen ist.

2. Literaturdiskussion

2.1 Fundament der modernen Implantologie

Das Bedürfnis die Zähne zu ersetzen gab es schon immer. Bekannt ist zum Beispiel die Zahnprothese von George Washington, die aus Flusspferdzähnen, Elfenbein und menschlichen Zähnen besteht. Das erste erfolgreiche Zahnimplantat reicht jedoch noch viel weiter zurück. So wurden in skelettierten Unterkieferüberresten einer mayastämmigen Frau aus dem 7. - 8. Jahrhundert zahnförmig zugeschliffene Muschelschalen entdeckt, die nach röntgenologischen Untersuchungen den heutigen Blattimplantaten ähnelten (3). Nichtsdestotrotz ist die zahnärztliche Implantologie ein relativ junger Bereich der Zahnmedizin (4).

1937 wurde das erste zahnärztliche Implantat aus Vitallium in einen menschlichen Kiefer inseriert, nachdem dieses biokompatible Metall ein Jahr zuvor entdeckt worden war. Dem folgten Implantate aus biokompatiblem Titan, das rostfreiem Stahl in seiner Stärke ähnelt (5). Unter Verwendung von Titanimplantaten stellte Brånemark den Begriff der Osseointegration als strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen Implantatoberfläche und Knochen vor (6). Die Theorie der Osseointegration wurde in den folgenden Jahren auf ihre Anwendbarkeit am Menschen überprüft. Im Rahmen einer Studie über einen Zeitraum von 15 Jahren an nahezu 2000 Implantaten, die in 318 Kiefer inseriert wurden, konnte schließlich von Adell et al. der im Tiermodell gesehene direkte Knochen-Implantat-Kontakt auch im humanen Kiefer nachgewiesen werden (7).

Heutzutage werden enossale zahnärztliche Implantate zum Ersatz von Einzelzähnen bis hin zum unbezahnten Kiefer, als Gegenlager in Form von Miniimplantaten bei kieferorthopädischen Behandlungen oder zur Verankerung von Epithesen des Auges oder Ohres verwendet (8, 9), wobei die kaufunktionelle und ästhetische Rehabilitation eine komplette Rehabilitation des Menschen mitsamt Selbstvertrauen, sozialen Kontakten und weiteren psychosozialen Faktoren beinhaltet (10). Besonders Menschen, die mit den klassischen herausnehmbaren Zahnprothesen Probleme haben, meiden häufiger die Öffentlichkeit und den sozialen Kontakt. Ihre Sorge besteht zum Beispiel darin, dass beim Essen die Zähne herausfallen. Sie haben Schmerzen beim Kauakt und vermeiden häufig bestimmte Speisen (10, 11). Mit einem Implantat ist die Situation gänzlich anders, da es fest im Knochen verankert ist. In der Regel wird es sogar als Teil des Körpers akzeptiert, obwohl es nur inert und nicht inkorporiert ist (12, 13). Über die soziale Komponente hinaus muss beim Implantat dessen Funktionalität als Zahn betrachtet werden. So kann es zum einen Zahnlücken füllen

ohne dass die, eventuell sogar gesunden, Nachbarzähne beschliffen werden müssten. Darüber hinaus verhindert es die physiologische Atrophie des zahnlosen Kieferkamms (14).

Der demographische Wandel der Bevölkerung sorgt potenziell für einen stetig weiter anwachsenden Markt für zahnärztliche Implantate. Momentan sind etwa 12,4% der jüngeren Senioren (65-75 Jahre) zahnlos und die Anzahl der eigenen Zähne in dieser Altersgruppe beträgt im Schnitt 16,9 (15). Das bedeutet, dass etwa 2,025 Millionen Menschen dieser Altersklasse in Deutschland zahnlos sind und den restlichen 14,175 Millionen Menschen dieser Altersklasse im Schnitt 15,1 Zähne fehlen (16). Aus diesem Grund versuchen die Hersteller diesen Markt mit einer möglichst großen Produktvielfalt an Implantatsystemen zu sättigen. Jokstad et al. konnte demensprechend mehr als 80 Hersteller ausmachen, die über 220 Handelsmarken vertreiben. Daraus ergaben sich wiederum über 2000 Implantate (17).

2.2 Aufbau Implantatsystem

Der Begriff *Implantat* wird häufig, fehlerhaft, synonym für ein Implantatsystem mit fertiggestellter Suprakonstruktion verwendet.

Allerdings sind Implantatsysteme meistens aus drei einzelnen Elementen aufgebaut (Abbildung (Abb.) 1). Dem Implantatkörper (kurz Implantat), dem Stützpfiler (engl. Abutment) und der Suprakonstruktion (18).



Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Implantates, eines Abutments und einer Suprakonstruktion (mit freundlicher Genehmigung der DFV Deutsche Familienversicherung AG)

Das Implantat wird nach Vorbohrung enossal im Kiefer verankert und stellt somit die künstliche Zahnwurzel dar. Diese wird über ein Verbindungselement, den Stützpfiler, mit der Suprakonstruktion verbunden. Dabei gibt es verschieden hohe Verbinder, die

entweder bereits auf dem Knochenlevel (engl. bone-level) oder die erst auf Höhe des Gewebes (engl. tissue-level) enden. Die Suprakonstruktion ist also der kranialste Teil des Implantatsystems und verbindet den auf dem Implantat befestigten Zahnersatz, der in Form einer Zahnkrone, Zahnbrückenverankerung oder Prothesenverankerung den oral sichtbaren Teil des Implantatsystems darstellt.

Aufgrund der Menge an Anbietern und der zunehmenden Nachfrage nach Implantaten werden immer mehr Formen und Beschichtungen erforscht und vermarktet. Erfolgreich implantierte einteilige oder aber auch vierteilige Implantatsysteme sind längst keine Besonderheit mehr (19, 20).

Zur Befestigung der Implantate sind Schraubengewinde sehr geeignet, da das Gewinde die Oberfläche vergrößert, die Verankerung stärkt und Mikrobewegungen sowie Scherkräfte minimiert werden (21). Das erhöht die Primärstabilität und begünstigt die Einheilung (22). Lediglich im weichen Knochen kann es passieren, dass der spongiöse Knochen das Gewinde nicht richtig umfasst und somit nicht die Friktion erreicht wird, die ein zylindrisches Implantat gewährleisten könnte (23).

Darüber hinaus existieren seltener verwendete Sonderformen wie die Blattimplantate, die ihren Einsatz bei besonders schmalen und flachen Kieferkämmen fanden (24), oder auch Mini-Implantate, die Prothesenretention kostengünstiger und minimalinvasiver als herkömmliche Implantate gewährleisten können (25).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich schraubenförmige, konische und zylindrische Implantatkörper etabliert haben.

Das gemeinsame Ziel aller Implantatformen ist es, während einer möglichst optimalen Einheilphase, eine ankylotische Verbindung mit dem neu gebildeten Knochen einzugehen. Gängige Materialien für das Abutment sind Keramik, Titan und Polyetheretherketon (PEEK), welches dann permanent in das Implantat geschraubt wird (26-28). Der prothetische Zahnersatz, die Suprakonstruktion, kann jetzt mit dem Abutment entweder ebenfalls verschraubt oder zementiert werden.

2.3 Knochen

Der Knochen gehört, als besonders hartes Bindegewebe, zu den Stützgeweben und bildet das Skelettgerüst des menschlichen Körpers. In der Folge wird er unter makroskopischen, mikroskopischen, biochemischen und physiologischen Aspekten in Hinblick auf die Implantologie betrachtet.

2.3.1 Anatomie

Der Knochen wird von einer straffen Bindegewebshaut umgeben, dem Periost. Darunter befindet sich eine sehr harte Knochenschicht, die Korticalis, welche wiederum den schwammartigen, trabekulären Knochen, die Spongiosa, umgibt. Die darin entstehenden Hohlräume werden Markräume oder auch Cava medullaræ genannt. Sie sind von Endost ausgekleidet und beinhalten das Knochenmark (29).

Das Periost führt die Gefäß- und Nervenversorgung zum Knochen. Das Endost höhlt die Markräume und die Zentralkanäle des Knochens aus und enthält mesenchymale Stammzellen, die zu Osteoblasten ausgebildet werden können, wenn sie zur Regeneration des Knochens gebraucht werden, sowie ruhende Osteoblasten (30).

2.3.2 Histologie

Histologisch betrachtet gibt es zwei Formen von Knochen, den Geflecht- und den Lamellenknochen. Der Geflechtknochen ist als Vorstufe anzusehen, die sich später in den Lamellenknochen ausdifferenziert. Er bildet ein Netz aus Knochenbälkchen, wobei das Kollagen noch ungeordnet vorliegt. Der Lamellenknochen besteht aus Knochenlamellen, die wiederum aus verkalkter Matrix bestehen. Die Lamellen verlaufen in der Spongiosa nahezu parallel zur Oberfläche. In der Kompakta verlaufen die Lamellen meist konzentrisch um längs verlaufende Gefäße. Durch die erhöhte Mineralisierung und strukturiertere Bauweise ist der Lamellenknochen in Hinblick auf Bruch-, Druck und Zugfestigkeit belastbarer als der Geflechtknochen (31).

Der Aufbau dieser zwei Knochentypen ist abhängig vom Anteil der Knochenzellen (vor allem Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten).

2.3.2.1 Osteoblasten

Die Osteoblasten leiten sich von mesenchymalen Stammzellen ab, die sich über das Stadium der Osteoprogenitorzelle zum Präosteoblasten entwickelt. Diese einkernigen Zellen verbinden sich dann zu einem mehrkernigen Osteoblasten (32), dessen Aufgabe es ist die neue Knochenmatrix, das Osteoid, zu bilden. Darüber hinaus haben sie Einfluss auf die Osteoklastendifferenzierung (33). Entscheidend hierbei ist das Sezernieren zweier Faktoren, RANKL („Receptor Activator of NF- κ B Ligand“) und Osteoprotegerin (OPG). RANKL bindet den RANK-Rezeptor auf der Oberfläche der Präosteoklasten, sodass dieser sich zu einem Osteoklasten differenziert (34). *Vice versa* hat Osteoprotegerin die Möglichkeit die Osteoklasten zu hemmen, indem es an

RANKL bindet und eine Verbindung zu dem RANK-Rezeptor verhindert (35, 36). Die Aktivität der Osteoblasten lässt sich auch histochemisch nachweisen, indem die alkalische Phosphatase gemessen wird, die von aktiven Osteoblasten produziert wird (37). Sobald sich ein Osteoblast komplett mit Osteoid ummantelt hat, wird er als Osteozyt bezeichnet. Diese sind über Gap junctions mit den Zellen der Oberfläche verbunden und dienen fortan als Mechanosensoren (38-40). Sie sind also unerlässlich für die Umsetzung des Wolff-Transformationsgesetzes, siehe 2.3.4 (41).

2.3.2.2 Osteoklasten

Osteoklasten entwickeln sich aus Knochenmarkmakrophagen zu mononukleäre Präosteoklasten und schließlich zu ausgereiften mehrkernigen Osteoklasten (42). Sie sind Teil des mononukleären phagozytären Systems (MPS) (43).

Die Osteoklasten heften sich an den Knochen und bilden zwischen sich und dem Knochen eine intrazelluläre Erweiterung, die Howship-Lakune. Hier sorgen Säuren und Protheasen wie Kathepsan K und tartrate-resistant acid phosphatase (TRAcP) für den Abbau des Knochens, da der Knochen zu breit für intrazelluläre Phagozytose ist (44). Die „ruffled border“ ist eine Plasmamembran, die direkt mit dem Knochen in Kontakt steht, und durch ihre Form eine sehr große Oberfläche bietet. Diese ist für die Abbauvorgänge des Knochens wichtig, da die Säuren und Protheasen hier den Osteoklasten verlassen (45).

2.3.3 Biochemie

Die Knochenmatrix besteht, wie auch beispielsweise die Zähne, aus einem anorganischen, einem organischen und einem Wasseranteil.

45% nehmen die anorganischen Minerale ein, weshalb der Knochen auch eine so hohe Festigkeit aufweist. Dies sind vor allem Kalzium und Phosphat als kristalline Form des Kalziumphosphats, dem Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3[\text{OH}]$). 30% sind organische Bestandteile, vor allem Kollagen Typ I, Proteoglykane und Proteine. Die restlichen 25% bestehen aus Wasser (46).

Da die anorganischen Materialien einen Großteil des Knochens ausmachen, sind viele mit Hydroxylapatit beschichtete Implantate Gegenstand von Studien geworden (47-49). Dies erfolgte in der Hoffnung, dadurch einen noch besseren und noch schnelleren Verbund zwischen Implantat und Knochen herstellen zu können.

2.3.4 Physiologie

Es gibt viele physiologische Besonderheiten, die der Knochen in der Lage ist zu erfüllen. So hat er eine entscheidende formgebende Funktion; da er sich Be- und Entlastungsreizen ständig anpasst, baut er ständig Knochen auf und ab. Dies wurde bereits 1892 im „Wolff-Transformationsgesetz“ beschrieben (50). Der Prozess des ständigen Umbaus („Remodeling“) läuft dauerhaft ab. Dies gewährleistet ein ständig gesundes und stabiles Skelettsystem. Denn Beanspruchungen führen zu Mikroschäden, die, trotz ihrer geringen Größe, die mechanischen Eigenschaften beeinflussen, sowie das Frakturrisiko erhöhen können (51). Die Besonderheit des Remodeling ist, dass Ab- und Aufbau gleichzeitig durch Koordination sowohl der Osteoklasten- als auch der Osteoblastenaktivität ablaufen (52).

Darüber hinaus ist der Knochen für die Kraftübertragung verantwortlich, da die Muskeln über ihre Sehnen mit den Knochen als Ursprung- oder Ansatzpunkt verbunden sind und so effektive Bewegungen ermöglichen. Außerdem erfüllt er eine protektive Aufgabe, ob im Schädel als Schutz für das Gehirn oder auch in Form des Thorax als Schutz für Lunge und Herz. Der Knochen nimmt des Weiteren aktiv am Stoffwechsel teil, indem er bei Bedarf gespeicherte Mineralsalze oder auch Puffersubstanzen zur Regulierung des Blut-pHs freigegeben kann (53, 54). Eine weitere wichtige Funktion ist die Einlagerung von Schwermetallionen, welche durch Tribokorrosionsprodukte an metallischen Einbringungen im Körper, wichtig geworden ist (55). Bei den Implantaten führen aber gerade diese Tribokorrosionsprodukte potenziell zu Osteolysen und Hypersensitivitäten gegen das Implantatmaterial und letztlich zum Verlust des Implantats (56).

Wie bereits angesprochen befindet sich das Knochenmark, und somit die Hämatopoese, in der Spongiosa des Knochens. Das rote Mark befindet sich beim Erwachsenen in den flachen Knochen. Bei Feten findet die Hämatopoese zusätzlich noch in der Leber und Milz statt (57).

2.3.5 Knochenqualität

Implantate werden chirurgisch in den Knochen inseriert und ohne jegliche Adhäsive oder anderen Zusatzmaterialien darin belassen. Damit es zur Osseointegration kommen kann, ist eine gute Primärstabilität eine wichtige Voraussetzung (58). In der Konsequenz ist der Knochen – neben dem Implantat selbst – der wichtigste Faktor für die erfolgreiche Einheilung und Verankerung und dessen Qualität und Kieferform haben erheblichen Einfluss auf das Implantatüberleben (59).

Dichter kortikaler Knochen, natürlich in ausreichendem Angebot und ausreichender Festigkeit, eignet sich besser als Implantatbett als weicher spongiöser Knochen. Dies äußert sich auch in höheren Erfolgsraten in eher kortikalen Situationen (60). Dies ist insoweit interessant, als dass der Knochen von Maxilla und Mandibula einen unterschiedlichen strukturellen Aufbau aufweist. So ist der Knochen der Maxilla weicher als der der Mandibula mit der im Unterkiefer befindlichen dickeren Kompakta (61). Außerdem sollte bei systemischen Krankheiten (bspw. Allergien oder Diabetes mellitus) (62), Medikamenten (bspw. Bisphosphonat-Präparate) (63) oder auch Suchtproblemen (bspw. Rauchen) (64), die eine Einheilung im Sinne eines veränderten Knochenstoffwechsels negativ beeinflussen können, besondere Vorsicht geboten werden. Diese Faktoren müssen in der Entscheidungsfindung bezüglich der Auswahl des Implantates und des chirurgischen Eingriffes berücksichtigt werden (65). Nachdem die Wichtigkeit der Knochenqualität bewusst geworden ist, wurden zwei Einteilungen veröffentlicht. Beiden liegt ein vierstufiges System zugrunde.

Lekholm und Zarb erstellten ein System nach dem Verhältnis von Kortikalis zu Spongiosa:

- Typ I-Knochen besteht nahezu komplett aus homogenen kortikalen Knochen und hat somit die höchste Dichte und Härte.
- Typ II-Knochen hat eine dicke und
- Typ III-Knochen eine dünne kortikale Schicht um einen dichten spongiösen Kern.
- Typ IV-Knochen hat auch eine dünne kortikale Schicht, allerdings um einen wenig dichten spongiösen Kern (66).

Den alternativen Klassifikationssystem nach Misch wird die klinische Härte des Knochengewebes zugrunde gelegt:

- D1-Knochen hat einen vorwiegend dichten und kortikalen Teil, wohingegen
- D2-Knochen eine etwas porösere Kompakta aufweist.
- D3-Knochen verfügt nur noch über eine dünne Kompakta mit einem groben Spongiosaanteil und
- D4-Knochen besitzt kaum bis keine Kompakta mehr, sondern nur noch feine Spongiosa (67, 68).

Auf Basis der Einteilung von Lekholm und Zarb stellte Truhlar fest, dass die Knochenqualitäten zwischen Maxilla und Mandibula physiologisch unterschiedlich sind. Er evaluierte, dass in der Mandibula vorwiegend Typ II- und in der Maxilla vorwiegend Typ III-Knochen anzutreffen waren. Typ I- und IV-Knochen waren seltener

zu beobachten. Darüber hinaus registrierte der Autor, dass der anteriore Kieferbereich in beiden Fällen geringfügig fester als der jeweilige posteriore Bereich ist (69).

2.4 Implantateinheilung

Mit der Insertion des Implantates wird der Kieferknochen traumatisch geschädigt. Dadurch werden Wachstumsfaktoren (u.a. bone morphogenic proteins (BMP)) und Proteine (u.a. Mitogene) ausgeschüttet, welche die undifferenzierten, mesenchymalen Stammzellen zu Präosteoblasten differenzieren lassen. Diese Stimulation von undifferenzierten Zellen zu Knochenbildenden, wird Osteoinduktion genannt (70) und stellt eine *de novo* Formation von Knochen dar. Zu einem geringeren Anteil tragen auch bereits existierende Osteoblasten an der Entstehung des neuen Knochens bei (71, 72). Die Osteoinduktion stellt ein Teil des Remodelings dar, da auch hier BMPs ausgeschüttet werden (73). Dieser initiale Teil der Osteoneogenese startet sofort mit der Schädigung des Gewebes und ist besonders in der ersten Woche aktiv (74).

Genauso wichtig für die Verankerung des Implantats ist, dass der Knochen in die Oberfläche - also in Poren, Kanäle oder andere Oberflächenstrukturen – des Materials hineinwächst. Dies wird durch die Migration von knochenbildenden Zellen durch Scaffolds ermöglicht und wird Osteokonduktion genannt (74). Hier existieren drei unabdingbare Aspekte: die Osteoinduktion, welche die knochenbildenden Zellen bereitstellt (75), die Wachstumsfaktoren, die zumeist mitogen und angiogenetisch wirken (76), da eine gute Blutversorgung für das Knochenwachstum unerlässlich ist (77), und das Material des Implantats, da keine Osteokonduktion auf Materialien wie Kupfer und Silber (74), sehr wohl aber auf Reintitan und rostfreiem Stahl erreichbar ist (78). Dies führt im Optimalfall zu einer festen Verbindung zwischen Implantat und Knochen, wie von Brånemark et al. erstmals beschrieben. Die Autoren kamen auch zu dem Schluss, dass es nicht möglich war, das Implantat mit konventionellen Extraktionsmethoden zu entfernen und selbst bei Entfernung der Hälfte des umgebenen Gewebes erhebliche Kraft für die Entfernung des Implantats aufgewandt werden musste (79). Auf dieser Basis erfolgt schließlich, wie bereits oben aufgeführt, die Definition der Osseointegration als direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen Implantatoberfläche und Knochen ohne Trennschicht (6).

Dieser Aufbau der direkten Verbindung zwischen Knochen und Implantat erfolgt über mehrere Wochen, weshalb es auch zwei simultan ablaufende Stabilitätsphasen gibt, die abnehmende Stabilität des alten Knochens (Primärstabilität) und die zunehmende Stabilität des neuen Knochens (Sekundärstabilität) (Abbildung 2). Dadurch bildet sich

aber auch eine kritische Übergangsphase, in der die Gesamtstabilität geringer ist (80). Die Kenntnis darüber ist besonders für die Sofortimplantate von Interesse, da trotz inkonstanter Stabilität hier die Belastung konstant bleibt (81).

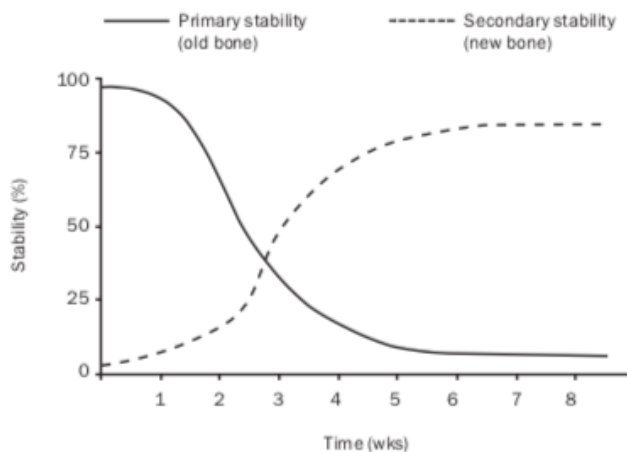


Abbildung 2: Diagramm zur Veranschaulichung des Überganges von Primär- zu Sekundärstabilität während der Einheilphase (82)

2.5 Erfolgsfaktoren für das Implantatüberleben

Prinzipiell wird zwischen Implantatüberleben und Implantaterfolg unterschieden. Das Implantatüberleben ist definiert als das Vorhandensein des Implantats an der gleichen Stelle, an der es inseriert wurde (83). Implantaterfolg ist definiert als das Vorhandensein des Implantats (also positives Implantatüberleben) mit der Möglichkeit zur Restauration bei gleichzeitiger Abwesenheit von persistierenden Komplikationen (bspw. Schmerz oder Dysästhesie), periimplantären Infektionen mit Vereiterung, periimplantäre Radioluzenzen und Beweglichkeit (84).

Die 10- und 16-Jahres-Überlebensraten der Implantate eines untersuchten Patientenkollektivs lagen beispielsweise bei 89% und 83%. Durch hohe biologische und technische Komplikationsraten lag der Wert des Implantaterfolges nach 16 Jahren allerdings nur bei 52% (85). Dennoch ist ein so hoher Überlebenswert nicht anders als mit Hilfe gezielter Forschung im Bereich der Implantologie zu erreichen.

Sechs Einflussfaktoren formulierten Albrektsson et al. (1981), die entscheidend Einfluss auf den Erfolg der Osseointegration nehmen, indem sie unter anderem die Primär- und Sekundärstabilität verbessern (2):

1. Implantatmaterial,
2. Implantatdesign,
3. Implantatoberfläche,

4. Zustand des Knochens,
5. chirurgische Insertionstechnik und
6. Belastungsbedingungen.

Die Primärstabilität ist die initiale, mechanische Verankerung des Implantats und ist wichtig um die Osseointegration zu erleichtern (86). Ergänzend wurden noch Einflussfaktoren wie Gingivagesundheit und –dicke im periimplantären Bereich, allgemeine Mundhygiene und Eingrenzung von Risikofaktoren identifiziert (87-89). Auch die anschließende prothetische Versorgung nimmt großen Einfluss auf die Erfolgsrate (90). Zu beachten ist des Weiteren, dass vor allem im anterioren Bereich des Kiefers der Erfolg nicht nur an der Osseointegration gemessen wird, sondern noch die Komponente des ästhetischen Erfolgs hinzu kommt (91).

Die Biokompatibilität ist unerlässlich für das optimale Implantatmaterial. Dies bedeutet, dass es keine negativen Gewebsreaktionen hervorrufen und auch nicht korrodieren darf. Es sollte außerdem ein gutes Gleichgewicht von Stabilität und Elastizität aufweisen, damit es weder schnell frakturiert, noch der, wenn auch geringen, Beweglichkeit des Knochens entgegenwirkt (78).

2.6 Titanimplantate

Nachfolgend werden Titanimplantate hinsichtlich der Entwicklung des Materials bis zum heutigen Zeitpunkt, sowie deren Osseointegration beschrieben.

2.6.1 Material

Anforderungen, die an das Implantatmaterial gestellt werden, sind vielfältig. Neben der Langlebigkeit und der Biokompatibilität ist es wichtig, dass der Druck- und Zugkraftbelastung standgehalten wird, da es im Kiefer ständige Belastung gibt (bspw. Kauen, Schlucken, Knirschen). Es ist wichtig, dass das Implantatmaterial keine negativen Gewebsreaktionen auslöst, wie zum Beispiel allergische Reaktionen (92). Weiterhin ist eine hohe Korrosionsbeständigkeit wichtig, denn wenn sich Ionen aus dem Metallverbund lösen, können sie toxisch wirken und die Einheilung und damit die Langlebigkeit negativ beeinflussen (93). Diese negativen Auswirkungen der Korrosionsprodukte sorgten bereits für die Abkehr von einigen Materialien. Rostfreier Stahl und später auch Legierungen aus Cobalt oder Chrom sind Beispiele dafür. Sie

besitzen sehr gute Eigenschaften in Hinblick auf Härte und mechanische Stabilität aber die Toxizität ihrer Korrosionsprodukte verhinderte die weitere Verwendung (92, 94). Ersetzt wurden sie durch Titan. Dieser Werkstoff war zuvor schwer in kommerziellen Mengen zu gewinnen. Dies gelang erst 1940 als Wilhelm Kroll den Kroll-Prozess zur Titangewinnung entwickelte und patentierte (95). Titan zeigt sowohl eine gute Stabilität als auch eine höhere Biokompatibilität als die vorherigen Werkstoffe. Auch sein Korrosionsschutz ist deutlich besser (96). Dies liegt an der Titanoxidschicht, die sich bei Luftkontakt spontan auf der Implantatoberfläche bildet. Dadurch gibt es, streng genommen, keinen direkten Kontakt zwischen Knochen und Metall, sodass Titan als Implantatmaterial am Ehesten als Keramik betrachtet werden kann (2).

Aufgrund dieser Charakteristika und den positiven Erfahrungen im Umgang mit diesem Werkstoff setzte sich Titan als Standardmaterial für zahnärztliche Implantate durch. Die am häufigsten verwendeten Implantatsysteme bestehen aus reinem Titan, oder auch cp-Titan (commercially pure) genannt, welches in vier Grade eingeteilt ist und der Titan-Aluminium-Vanadium Legierung (Ti6Al4V) (93). Dabei steigt mit dem Grad des Reintitans die Stabilität, allerdings auch die Verunreinigung durch andere Elemente (Tabelle (Tab.) 1) (97).

Titangrad	Fe	O	N	C	H
Grad I	0,20	0,18	0,03	0,08	0,01
Grad II	0,30	0,25	0,03	0,08	0,01
Grad III	0,30	0,35	0,05	0,08	0,01
Grad IV	0,50	0,40	0,05	0,08	0,01

Tabelle 1: Maximale (max.) Massenprozent anderer Elemente in verschiedenen Reintitan-Graden (97)

Eine individuelle Anpassung von Implantaten an den Patienten ist durch die Fertigung mittels 3D-Druck möglich. Die Methode wird Elektronenstrahlschmelzen (Electron beam melting, EBM) genannt (98). Hierbei wird Titanpulver, unter Vakuum um eine frühzeitige Oxidation zu vermeiden, Schicht für Schicht entsprechend eines 3D-Datensatzes aufgetragen (99). Dieses additive Verfahren unterscheidet sich von Fertigungsverfahren anderer Zahnersätze, bei denen häufig mittels subtraktiver Technik aus einem Block die entsprechende Form herausgefräst wird.

Von Titan-Aluminium-Vanadium Legierungen wird, zumindest in der zahnärztlichen Implantologie, ebenfalls Abstand genommen. Denn sollten sich Aluminium- oder Vanadiumionen herauslösen, haben diese ebenfalls einen unerwünschten, zum Teil

zytotoxischen Einfluss auf das umgebene Gewebe (94, 100). Zur Testung dem Titan alternativer Materialien werden derzeit Legierungen mit Tantal, Niobium und Zirkonium erprobt (101, 102). Vor allem Zirkonium ist, als biokompatible Keramik, nicht nur als Legierung, sondern auch als Ersatz für Metall interessant (103). Allerdings ist es auch bruchanfälliger als Titan (104). Daher ist cp-Titan gegenwärtig als Implantatmaterial der Wahl anzusehen.

2.6.2 Osseointegration

Für die Osseointegration eines zahnärztlichen Titanimplantats sind unter anderem Knochenangebot und Knochenqualität, die Implantatoberfläche und das chirurgische Vorgehen bei Einbringung von hoher Relevanz (105, 106).

Bei der Implantation wird der Knochen traumatisch geschädigt. Dadurch wird die Kaskade der Frakturheilung (initiale Entzündungsphase, Reparationsphase und die Remodelingsphase (107)) ausgelöst. Zusammengefasst kommt es zu einer Schädigung des umliegenden Gewebes und zur Blutung. Im Rahmen dessen wird der Blutfluss im Knochen gestört, sodass, aufgrund des Sauerstoffmangels, ein Absterben der Osteozyten resultiert. Diese Nekrose löst eine inflammatorische Reaktion aus, die mit der Migration von Entzündungszellen, Leukozyten und Makrophagen einhergeht (108, 109). Zeitgleich werden infolge des Traumas und der Blutung aus zerstörten Zellen und den Thrombozyten, verschiedene Wachstumsfaktoren (bspw. das Bone morphogenic protein (BMP), der Insuline like Growth Factor (IGF) und der Platelet Derived Growth Factor (PDGF)) ausgeschüttet. Diese setzen wiederum chemotaktische und zytokinetische Reize und bewirken damit die Migration und Anlagerung von undifferenzierten mesenchymalen Zellen an der Implantatoberfläche (110, 111). Damit die Zellen migrieren können, muss ein entsprechendes Medium vorliegen. Das Blutkoagel bildet sich in Folge der Gerinnung und eignet sich dadurch, dass es Fibrin, Fibronectin und Vitronectin enthält, gut als Scaffold (112). Diese Adhäsionsmoleküle stellen das Verbindungsstück zwischen der Implantatoberfläche und den Osteoblasten dar. Von hier aus erfolgt nun die Bildung der Knochenmatrix. Dieser Vorgang wird als Kontaktosteogenese bezeichnet. Hierbei lagern Knochenzellen die neue Knochenmatrix auf der Implantatoberfläche ab und die Matrix wächst in Richtung des alten Knochens. Gelingt die Anheftung der Adhäsionsmoleküle nicht oder eine Migration der osteogenetischen Zellen entlang des Scaffolds kommt nicht zustande, resultiert eine Distanzosteogenese. Dabei bilden Knochenzellen die Knochenmatrix umgekehrt, also vom alten Knochen in Richtung des Implantats.

Dadurch kann es nur zu einer Knochenannäherung an die Implantatoberfläche kommen. Allerdings lassen sich die Vorgänge nicht strikt trennen, da es bei jeder Einheilung zu beiden Formen der Osteogenese kommt (113). Bei größeren Spalträumen zwischen Knochen und Implantat migrieren die Zellen zum Implantat und es kommt zur Kontaktosteogenese. Bei schmalen Spalträumen hingegen wird direkt, ohne Zellmigration, Knochen über den Spalt hinweg gebildet, sodass die Distanzosteogenese überwiegt (114).

Die Hydrophilie des Implantats, messbar im Kontaktwinkel (Abb. 3), stellt einen wichtigen Faktor des Materials dar, der Einfluss auf die Migration und Adhäsion nimmt. Dabei werden Kontaktwinkel von unter 10° als ultrahydrophil bezeichnet (Tab. 2). Hydrophile Oberflächen vereinfachen eine Ausbreitung und Anhaftung von Flüssigkeiten auf diesen. Diesem Prinzip folgend, weisen hydrophile Oberflächen eine höhere Affinität gegenüber Proteinen als hydrophobe Oberflächen auf (115). Außerdem scheint die erhöhte Hydrophilie die Ausdifferenzierung der Makrophagen zu begünstigen (116) und die frühe Osseointegration zu beschleunigen und zu verbessern (115, 117).

Im Zusammenhang mit der Implantatoberfläche ist der Erhalt der Hydrophilie zwischen Produktion und Anwendung das Hauptproblem. Ein Beispiel für die Lösung des Problems bieten die SLActive®-Implantate der Straumann AG (Basel, Schweiz). Hier wird das Prinzip des „Wet-Packaging“ genutzt. Das Implantat wird nach dem Sandstrahlen und der Säureätzung, umgeben von protektivem Stickstoff-Gas, gewaschen und anschließend in isotonischer Natrium-Chlorid-Lösung gelagert (118). Dadurch wird der Verlust der Oberflächenhydrophilie bis zur Entnahme des Implantates aus der Verpackung verhindert. Mit Kontakt der Atmosphäre kommt es zu einem raschen Verlust der Oberflächenhydrophilie durch die Adsorption von Kohlenwasserstoff (119).

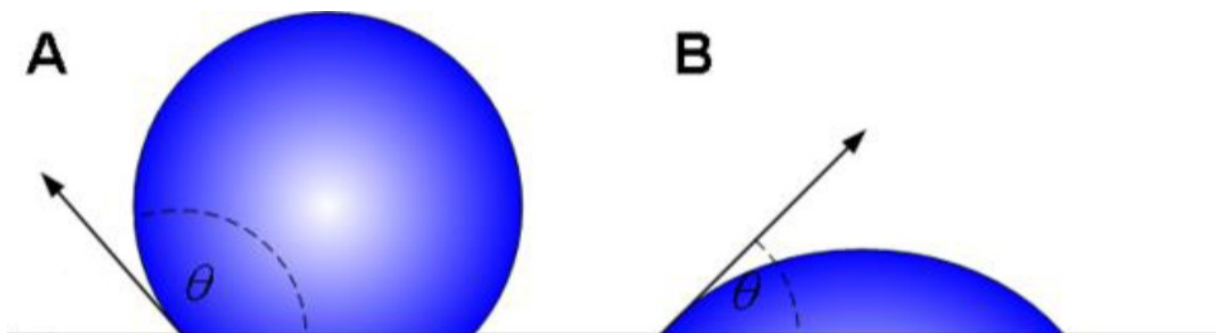


Abbildung 3: Kontaktwinkelmessung eines Wassertropfens auf hydrophober (A) und hydrophiler (B) Oberfläche (mit freundlicher Genehmigung der Firma Logon)

Kontaktwinkel	Benetzbarkeit (Wasser)	Rel. Biologische Interaktion	Biologische Zone
180°	Ultra-hydrophob	schwach	Hypothetische Zone der Biokompatibilität
130°			
114°	hydrophob	mittel	Zone mit guter Bioadhäsion
90°			
77°	hydrophil	stark	
55°			
22°			
10°	Ultra-hydrophil		
0°			

Tabelle 2: Exemplarischer Zusammenhang zwischen Kontaktwinkel und Benetzbarkeit von Wasser mit festen Gegenständen mit deren biologischer Interaktion (120)

Wenige Tage nach der Implantatinsertion beginnen Makrophagen und Monozyten, das Blutkoagel in Granulationsgewebe umzubauen und sezernieren dabei Wachstumsfaktoren und Zytokine, die die Zellproliferation der Fibroblasten, Endothelzellen und Osteoblasten anregen und somit die Angiogenese und Kollagensynthese stimulieren (121, 122). Es kommt zur Angiogenese, vor allem angeregt durch Wachstumsfaktoren (bspw. VEGF) und postkapillären Venolen, in welchen endothelialen Zellen degenerieren und sich zu hohlen, sprossenförmigen Kapillaren umformen (113, 123). Anschließend scheiden die Osteoblasten Typ-1-Kollagen und Membranvesikel zur Hydroxylapatitbildung in den interstitiellen Raum aus. Die so entstehende, nichtmineralisierte Knochenmatrix wird Osteoid genannt. Sobald die Konzentration von Calcium und Phosphat in den Membranvesikeln die Löslichkeit übersteigt, bilden sich Kristalle und das anorganische Hydroxylapatit wird freigesetzt, das die Lücken zwischen den Kollagenfibrillen auffüllt und so den Knochen mineralisiert (32, 124). Verbleibt der Kollagenanteil zu hoch, zum Beispiel durch Bewegungen des Implantats während der Einheilphase, kommt es zu einer minderwertigen Implantatstabilität. Der im Fall einer regelhaft ablaufenden Einheilung *de novo* entstandene Knochen ist Geflechtknochen und wird in den kompakteren lamellären Knochen umgewandelt, da letzterer vom Körper nicht *de novo* synthetisiert werden kann (125). Sobald auch die nekrotische Zone durch neuen Knochen ersetzt wurde, ist die Knocheneinheilung abgeschlossen (126). Allerdings kommt es mit der prothetischen Versorgung, in Folge der funktionellen Krafteinwirkung und

entsprechend dem Wolff'schen Transformationsgesetz, zu einer funktionellen Adaptation des periimplantären Gewebes.

2.7 Implantatmakrodesign

Das Makrodesign nimmt auf verschiedene Faktoren Einfluss. Vor allem sind es die Primärstabilität, die Interaktionsfläche zwischen Implantat und Knochen und auch ein möglichst geringer Knochenverschleiß bei der Implantatinserterion. Darüber hinaus bestimmt das Makrodesign auch den Erfolg der Mikromodifikationen (127).

Das Makrodesign umfasst im Grunde die Implantatkörperform und die Gewindeform. Bei der Körperform wird zwischen zylindrischen und konischen Implantaten unterschieden. Konische Implantate erfordern ein höheres Drehmoment als zylindrische Implantate (128). Ein erhöhtes Drehmoment führt zu einer verstärkten mechanischen Verankerung und damit zu einer erhöhten Primärstabilität.

Es gibt drei verschiedene Belastungen: Druck-, Zug- und Scherbelastung, wobei die Druckbelastung für den Knochen die Vorteilhafteste darstellt (129). Konische Implantate produzieren mehr Druckbelastung als zylindrische Implantate, da sich der Druck aus der Kraft pro Fläche ergibt ($p=F/A$) und die Konizität für eine Verkleinerung der apikalen Fläche sorgt. Bei Insertion in Extraktionsalveolen sind konische Implantate des Weiteren von Vorteil, da die Konizität sich mit den nach apikal schmaler werdenden natürlichen Zahnwurzeln deckt. Dadurch kann bei Insertion gesunder Knochen geschont werden.

Weiterhin kann bei Implantatkörpern die Länge und der Durchmesser variiert werden. Bei beiden Faktoren erzielen höhere Werte in Länge und Durchmesser generell eine höhere Primärstabilität (130, 131), wobei der Durchmesser einen größeren Einfluss auf die Primärstabilität als die Länge hat (132). Dies liegt daran, dass die höchste Belastung in dem kortikalen Bereich des Knochens und nicht in dem apikal gelegenen, porösen Knochen liegt. Es kann daher durch die Wahl größtmöglicher Durchmesser, in eher weichem Knochen, die gleiche Primärstabilität erreicht werden, wie in festeren Knochenqualitäten (131). Andererseits spielen diese Faktoren bei normalen Knochen keine größere Rolle im Sinne des Implantaterfolges (133).

Das Schraubengewinde erhöht die Oberfläche des Implantates und somit die Interaktionsfläche mit dem Knochen und die Primärstabilität, wobei sich Implantate mit Gewindeform aktuell durchgesetzt haben. Grob lassen sich die Gewinde in selbstschneidend und nicht-selbstschneidend unterteilen. Der Unterschied liegt darin, dass nicht-selbstschneidende Gewinde einen bereits fertigen Gewindeschnitt

erfordern. Aber es gibt dennoch mehrere verschiedene Gewindeformen als auch Gewindeeigenschaften, die auf den Abbildung 4 & 5 illustriert sind.

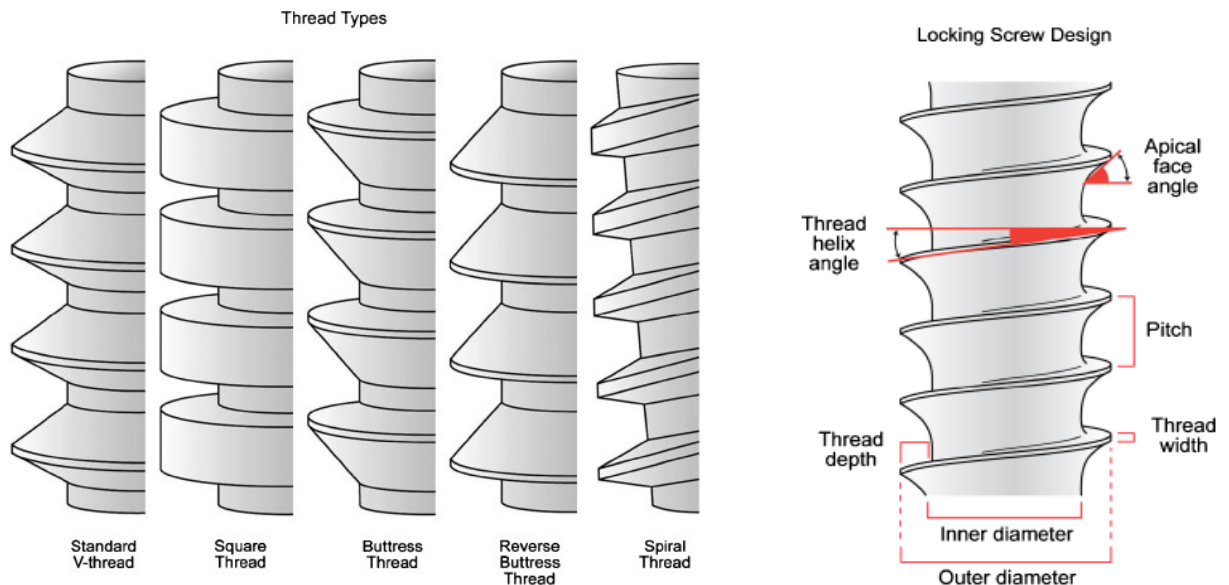


Abbildung 4 & 5: Darstellung verschiedener Gewindetypen (links) und Gewindeparameter (rechts) (134)

Die Gewindeformen werden in den Schrägen oder Ausrichtungen unterschieden. Bei allen Formen ist der Name eine treffende Beschreibung des Gewindes. Bei der V-Form wird das Gewinde nach außen schmal. Das quadratische Gewinde ist nicht angeschrägt, sondern parallelwandig. Das Stützpfelergewinde wird nach außen breiter und trifft dann senkrecht zurück auf den Implantatkörper, wobei die klassische Form nach koronal breiter und die umgekehrte Form nach apikal breiter wird.

Die V-Form ist die Standardgewindeform. Das quadratische Gewinde hat durch seine größere Oberfläche einen höheren Knochen-Implantat-Kontakt, aber zählt auch zu den nicht-selbstschneidenden Gewinden. Vergleichend lässt sich sagen, dass die V-Form, als selbstschneidendes Gewinde, eine bessere Knochenneubildung hat, aber die quadratischen Gewinde, durch größere Gewindetiefen (engl. thread depth), einen größeren Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) bieten (135). Die aktuelle Studienlage gibt keine eindeutige Favorisierung einer speziellen Gewindeform vor (136).

Der Pitch ist die direkte Verbindung zwischen der Mitte eines Gewindelaufes zur Mitte des Nächsten. Besonders ist, dass es Implantate gibt, bei denen mehrere Gewinde parallel laufen, sodass bei einer 360° Umdrehung das Implantat nicht zwangsläufig nur um einen Pitch tiefer im Knochen zum Liegen kommt. Es ist somit möglich, dass zwei oder drei Gewinde parallel vorliegen, weshalb sich das Implantat zwei oder dreimal schneller einschrauben lässt (134). Ein geringer Pitch sorgt für eine größere

Oberfläche und somit einen höheren Knochen-Implantat-Kontakt. Außerdem wird der Stress, der auf das Implantat wirkt, verringert beziehungsweise besser verteilt (137). Die anderen auf Abbildung 5 erkennbaren Parameter haben keinen entscheidenden Einfluss auf die Einheilung des Implantates.

Eine weitere formgebende Komponente ist das Flöten-Design. Hierbei wird eine Einkerbung apikal in das Gewinde eingelassen. Dadurch ähnelt das Implantat in seiner Form einer Flöte. Es gibt kanten-, schalen- und spiralförmige Einkerbungen. Diese verändern den Querschnitt in der unteren Hälfte des Implantates und reduzieren auf diese Weise den Widerstand des initialen Drehmomentes, ohne den maximalen Drehmoment am Ende des Gewindes zu beeinflussen (138).

2.8 Implantatmikrodesign

Die Implantatoberfläche ist wichtig, da sie Einfluss auf die Einheilung nimmt. Deswegen wurde begonnen, die Oberflächenstruktur zu verändern. Erhofft war sowohl die Einheilzeit zu verkürzen als auch gleichzeitig eine Erhöhung der erfolgreichen Einheilquote zu erreichen. Studien belegen, dass glatte, maschinell gefertigte Implantate den rauen Implantaten, unabhängig des Verfahrens zur Oberflächenmodifikation, sowohl in Hinblick auf die Knochenbildungsrate als auch bei dem Knochen-Implantat-Kontakt (139-141) unterlegen sind. Raue Oberflächen verbessern die Zellproliferation (142), die Adhäsion von Fibrin und knochenbildenden Zellen an der Implantatoberfläche sowie die mechanische Verankerung und primäre Fixation (143). Dadurch, dass eine gesteigerte Osteokonduktion und Anlagerung an die Implantatoberfläche erreicht wird, erleichtert die raue Implantatoberfläche die Osseointegration (144).

Zukunftsweisend sind Beschichtungen mit knochenstimulierenden Faktoren (bspw. Fibroblast growth factor-fibronectin (FGF-FN) fusion protein). Durch Beeinflussung von Angiogenese und Anhaftung der Osteoblasten wird die Knochenheilung so lokal weiter verbessert (139, 145).

2.8.1 Verfahren zur Oberflächenmodifikation

Um die Oberflächenbeschaffenheit zu verändern und damit die Interaktionsfläche für die knochenbildenden Zellen zu steigern, gibt es verschiedene Ansätze. Es wird in additive und ablativ Verfahren unterschieden.

2.8.1.1 Additive Verfahren

Additive Verfahren erzeugen die Rauigkeit über Zugabe von Materialien, die sich auf (oberflächliche) oder in (integrierende Verfahren) das Implantat einlagern (146).

Die am häufigsten verwendete additive Oberflächen-Methode ist das Titan-Plasma-Spray- (TPS) Verfahren. Hierbei werden Titanpartikel fast geschmolzen und mit einer bis zu 1200°C heißen Edelgasplasmaflamme auf die Implantatoberfläche gesprüht (139). Es ist auch möglich, Hydroxylapatit (HA) auf Implantatkörper zu sprühen (147). Integrierende Verfahren erfordern eine Integration der Materialien wie Fluoridionen in das Titan des Implantats hinein (148, 149).

2.8.1.2 Ablative Verfahren

Die ablativen Verfahren sorgen für einen geringen Abtrag der Grundsubstanz, zum Beispiel durch Bestrahlung mit Mikropartikeln, wie Sand, Aluminium, Hydroxylapatit, Titanoxid (150, 151) und/oder durch Säureätzung (152) und rauhen so die Oberfläche an. Darüber hinaus gibt es noch die Verfahren des dual etching, in denen zwei verschiedene Säuren verwendet werden, die Anodization, in deren Verlauf durch eine Elektrolytlösung die Titanoxidschicht angeraut wird (153) und das „Shot und Laser peening“, in dem die Oberfläche mit kleinen Kugeln beziehungsweise kurzen Lichtlaserstrahlen beschossen wird (154). Das Letztgenannte ist das einzige Verfahren ohne direkten Kontakt mit dem Implantat und ist somit auch als einziges kontaminationsfrei (155).

2.9 Chirurgische Insertionstechnik

Eine schonende Insertionstechnik ist für eine erfolgreiche Osseointegration notwendig (2). Dazu gehören unter anderem Faktoren wie Kühlung, Bohrdrehzahl und Bohrergeometrie. Eine konstante Kühlung schützt den Knochen vor Schäden durch Hitze. Dies ist aber zusätzlich abhängig von der Bohrdrehzahl, da zu hohe Drehzahlen trotzdem Hitzeschäden verursachen können, wobei zu niedrige Drehzahlen zu einem Schwanken des Bohrers führen könnten, sodass der Bohrkanal nicht mehr so klar definiert ist, wie er sein könnte. Daher sollte sich die Drehzahl in einem Bereich von 1500-2000 Umdrehung pro Minute bewegen (156).

Um eine optimale Schneidkraft zu erreichen, sollte der Spanwinkel (Winkel zwischen Bohrergewinde und gedachter Mittellinie) zwischen 25° und 35° liegen. Außerdem

sollte ein Gleiten des Bohrers über die Knochenoberfläche durch eine möglichst punktförmige Spitze vermieden werden (157).

2.10 Belastungsprinzipien

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Osseointegration eines zahnärztlichen Implantats ist die Belastung. Die Sofortbelastung beschreibt eine in Okklusion stehende Restauration innerhalb von 48 Stunden nach Implantatinsertion. Bei der Sofortversorgung wird eine nicht in Okklusion stehende Restauration innerhalb von 48 Stunden nach Implantatinsertion eingegliedert. Bei der Frühbelastung wird eine in Okklusion stehende Restauration nach 48 Stunden aber frühestens 3 Monate nach Implantatinsertion eingesetzt. Der konventionelle Weg besteht daraus, dass nach der Implantation eine 3 – 6-monatige Einheilphase beachtet und anschließend der Zahnersatz inkorporiert wird. Bei der Spätbelastung wird eine in Okklusion stehende Restauration nach einer Einheilphase von mindestens 6 Monaten eingesetzt (158).

Am weitesten verbreitet sind die Sofortversorgung und der konventionelle Weg. Die Überlebensraten dieser beider Prinzipien sind annähernd gleich hoch, wobei die Sofortversorgung diesbezüglich einen geringfügig schlechteren Wert aufweist. Dafür ist bei der Sofortversorgung ein geringerer krestaler Knochenverlust während der Einheilphase zu beobachten und aus Patientensicht ist auch der erhöhte Komfort durch einen zeitnah eingefügten funktionierenden Zahnersatz hervorzuheben (159).

Wünschenswert wäre natürlich, dass möglichst schnell eine so stabile Osseointegration erreicht wird, dass weder der Anwender noch der Patient Rücksicht auf Belastungsprinzipien nehmen und trotzdem gleich hohe Überlebensraten erreicht werden können. Unter dem Gesichtspunkt der beschleunigten Osseointegration sollen an dieser Stelle die in dieser Studie verwendeten Implantatsysteme vorgestellt werden. Verwendet werden drei verschiedene Implantate. Eines ist von der Firma Camlog Biotechnologies AG (Basel, Schweiz) und zwei von der Firma Logon OMF GmbH (Pforzheim, Deutschland).

Gemeinsam ist allen Implantaten, dass sie 11 mm lang sind und einen Durchmesser von 3,3 mm aufweisen, sowie einen maschinieren Implantathals von 0,4 mm haben. Außerdem bestehen sie aus Titan Grad 4. Darüber hinaus weisen sie eine leicht konische Außengeometrie und ein Flötendesign auf. Die Gewinde zählen zudem alle zu den selbstschneidenden Gewinden.

Camlogs Screw-Line Promote® Plus Implantat kennzeichnet sich durch seine typische sandgestrahlte und säuregeätzte Promote®-Oberfläche. Es handelt sich hierbei um ein kommerziell vertriebenes, auf dem Markt etabliertes Produkt (Abb. 6).



Abbildung 6: Bild eines Camlog Screw-Line Promote® Plus Implantats (mit freundlicher Genehmigung der Firma Camlog Vertriebs GmbH)

Das erste Implantat der Firma Logon ist ein eigens für diese Studie hergestelltes, nicht kommerziell erhältliches Titanimplantat, welches ebenfalls eine sandgestrahlte und säuregeätzte Oberfläche aufweist. Das zweite Implantat der Firma Logon ist das Logon 3, das durch seine Morphoplant®-Oberfläche charakterisiert wird, die sandgestrahlt und säuregeätzt und zusätzlich ultrahydrophil modifiziert ist (Abb. 7). Dabei wird das Implantat nach der subtraktiven Oberflächenmodifikation in Wasser gelagert und erhält danach eine dünne Salzsicht auf die Oberfläche. Während andere kommerziell vertriebenen ultrahydrophilen Implantate durch Stickstoff, als protektives Gas, ihre Ultrahydrophilie erhalten (118), kann das Logon 3-Implantat aufgrund der Salzsicht trocken gelagert und vertrieben werden. Der Vorteil der trockenen Verpackung liegt weiterhin darin, dass das Implantat auch nach Herausnahme aus der Verpackung weiter durch die Salzsicht geschützt ist und seine Ultrahydrophilie weniger schnell verliert.



Abbildung 7: Bild eines Logon 3 Implantats (mit freundlicher Genehmigung der Firma Logon)

2.11 Analogie Mensch und Kaninchen

Das Kaninchen ist ein regelmäßig eingesetztes Kleintiermodell, weil die metabolische Rate deutlich schneller und das Leben der Kaninchen deutlich kürzer ist als bei Menschen. Daraus ergibt sich auch eine höhere Knochenbildungsrate (62,7–69,5 mg/Tag) gegenüber dem Menschen (1,0–1,5 mg/Tag) (160, 161). Einerseits können dadurch schneller Rückschlüsse im Hinblick auf Osseointegration gezogen werden aber andererseits lassen sich die Ergebnisse nicht einfach auf den Menschen extrapolieren, da sich natürlich kein fester Umrechnungsfaktor bilden lassen kann und es sich schließlich doch um zwei verschiedene Lebewesen handelt.

Darüber hinaus sind die Versuche einfacher umzusetzen. Im Kleintiermodell lassen sich größere Stückzahlen einfacher beobachten und nachsorgen, als in Großtiermodellen (bspw. Minipig oder Affe), bei vergleichsweise geringeren Kosten. Außerdem ist die Nachsorge bedingt durch die Größe und der friedlichen Eigenschaften des Kaninchens beschwerdefreier und komplikationsärmer (162). Dieses Kleintiermodell hat sich schon bei vielen Publikationen im Bereich der Implantologie bewährt (163-165), sodass auch in dieser Studie die Entscheidung auf das Kaninchen als Kleintiermodell fiel.

2.12 Traktandum

Ziel und Fragestellung dieser Studie ist, ob ein positives ossäres Einheilverhalten des neuen sandgestrahlten/angeätzten und ultrahydrophil modifizierten Implantatsystems gegenüber den sandgestrahlten/angeätzten Implantaten (eines kommerziell, eines nur für die Studie verwendet) im Tiermodell gewährleistet ist.

Daher lautet unsere Nullhypothese, dass beide bisher nicht kommerziell vertriebenen Implantatsysteme am Tiermodell mindestens ebenso erfolgreich einheilen, wie das kommerzielle Implantatsystem.

Unsere erste Hypothese lautet, dass das ultrahydrophil modifizierte Implantatsystem am Tiermodell eine bessere initiale Osseointegration aufweist als das kommerziell vertriebene Implantat.

Unsere zweite Hypothese lautet, dass das ultrahydrophil modifizierte Implantatsystem am Tiermodell auch nach 4 Wochen eine bessere Osseointegration aufweist als das kommerziell vertriebene Implantatsystem.

3. Material und Methoden

Im Folgenden werden die verwendeten Materialien und die durchgeführten Methoden vorgestellt.

3.1 Materialien

Zuerst werden die Materialien, bestehend aus den Implantatsystemen, Tierkollektiv und Räumlichkeiten, genauer beschrieben.

3.1.1 Beschreibung der Prüfkörper

Im Rahmen dieser Studie wurden 3 Implantatsysteme überprüft, ein bereits etabliertes Implantatsystem, der Vergleichskörper, von der Firma Camlog Biotechnologies (Basel, Schweiz) und die 2 Prüfkörper dieser Studie von der Firma Logon OMF (Pforzheim, Deutschland).

Camlogs Screw-Line Promote Plus Implantat stellt den Vergleichskörper der Studie dar. Es handelt sich hierbei um ein kommerzielles, auf dem Markt etabliertes Implantatsystem. Seine Oberfläche ist sandgestrahlt und säuregeätzt, daher wird es im Folgenden als SA1 bezeichnet.

Das erste Testimplantat wurde eigens für diese Studie hergestellt und ist ebenfalls sandgestrahlt und säuregeätzt, weshalb es im Folgenden SA2 genannt wird. Dabei soll es einerseits mit Camlogs Implantat verglichen werden, da die sandgestrahlte/angeätzte Oberfläche von Logon an sich, ohne ultrahydrophile Modifikation, ebenfalls neu und kommerziell nicht verfügbar ist. Andererseits soll es gemeinsam mit Camlogs Implantat, als „nicht-ultrahydrophiles“ Implantat, mit dem Logon 3 verglichen werden.

Das Logon 3 Implantat dient in dieser Studie als zweiter Testkörper und hebt sich von den anderen beiden Implantatsystemen durch seine ultrahydrophile Oberfläche ab. Daher wird es im Folgenden als SAUH (sandgestrahlt säuregeätzt ultrahydrophil) bezeichnet.

3.1.2 Tierkollektiv und Haltungsbedingungen

Die obligatorische Antragsstellung und ihre Bewilligung für den Tierversuch erfolgte bei dem Gesundheitsministerium in Moldawien.

Die Tiere wurden in den institutseigenen Tierversuchslaboratorien der Moldova Dental School, in Chişinău, Moldawien, unter Leitung von Prof. [REDACTED] gehalten.

Operiert wurden 27 weibliche, weiße New Zealand Kaninchen mit einem mittleren Alter von 6 – 8 Monaten und einem mittleren Gewicht von 2,5 – 4 kg. Als Operationsgebiet wurden die beiden proximalen Tibiae der Hinterläufe der Kaninchen gewählt, wobei pro Tibia jeweils 1 Implantat inseriert (pro Tier also 2 Implantate) wurde. Damit die Identifikation der Tiere möglichst einfach und schnell erfolgt, wurde auf die Ohrlochung der Kaninchen zurückgegriffen. Nach der Operation und auch während der Einheilzeit wurden die Tiere von Aufsichtspersonen betreut, denen bei Bedarf ein Veterinärmediziner zur Verfügung stand. Im Aufenthaltsraum der Tiere lag die Raumtemperatur durchschnittlich zwischen 20° und 22°C, die Luftfeuchtigkeit lag bei 55% und die Ventilation lag bei 18-20 pro Stunde. Zusätzlich wurde ein Tag-Nacht-Zyklus von 12 Stunden eingehalten. Während der Vor- und Nachbereitungszeit erhielten die Tiere Trockenfutter und Wasser *ad libitum*. 1 Woche vor Operationsbeginn begann die Beobachtungsphase der Kaninchen.

3.2 Methoden

Der Versuch soll das ossäre Einheilverhalten von den neuen Titanimplantaten der Firma Logon (Pforzheim, Deutschland) gegenüber bereits etablierter Titanimplantate der Firma Camlog (Basel, Schweiz) im Kaninchenmodell über bis zu 4 Wochen vergleichen.

3.2.1 Implantationsschema

In jede proximale Tibia jedes Kaninchens wurde randomisiert (computergenerierte Liste) jeweils 1 Schraubenimplantat inseriert. Insgesamt wurden 54 Implantate in 27 Kaninchen, inseriert.

Die 27 Kaninchen wurden, per Computer generierter Liste, auf drei Opferzeitpunkte verteilt. Die Zuordnung von Gruppe und Tiernummer können der Tab. 3 entnommen werden. Das bedeutet, dass zu jedem Opferungszeitpunkt 18 Implantate untersucht werden konnten.

Gruppe	1	2	3
Opferungszeitpunkt	1 Woche	2 Wochen	4 Wochen
Tiernummer	1 – 9	10 – 18	19 – 27

Tabelle 3: Gruppeneinteilung und Opferungszeitpunkte der Versuchstiere

3.2.2 Operationsdurchführung

Die Operation wurde in Vollnarkose vollzogen. Den Kaninchen wurde dazu 35 mg Ketamin pro kg Körpergewicht (KG) und 5 mg Xylazin pro kg KG intramuskulär verabreicht. Bei Bedarf wurde im gleichen Verhältnis nachinjiziert. Ein Veterinärmediziner war während der gesamten Operationszeit anwesend und überwachte die Vitalparameter. Dieser war auch in der Nachbehandlungszeit jederzeit verfügbar und überwachte die Versorgung der Tiere.

Die proximale Tibia wurde als Eingriffsort ausgewählt. Zuerst wurden die Hinterläufe rasiert und desinfiziert. Nun wurde ein Lokalanästhetikum injiziert (Articain mit Adrenalin 1:100.000, Septodont, Frankreich). Die Schnittführung erfolgte vertikal, bis das Periost freigelegt war. Anschließend wurde der Knochen frei präpariert. Bei den folgenden Bohrungen wurde sich streng an das von den Herstellern angegebene Bohrprotokoll gehalten. Außerdem wurden jeweils die firmeneigenen Bohrer verwendet. Begonnen wurde jeweils mit einem Rosenbohrer bei 800 U/min, bei den Logon Implantaten mit einem Durchmesser von 2,5 mm, bei den Camlog Implantaten mit einem Durchmesser von 2,3 mm. Danach wurde ein Pilotbohrer bei 800 U/min verwendet, der bei beiden Implantatsystemen einen Durchmesser von 2,0 mm hatte. Als nächstes kam ein Vorbohrer zum Einsatz, der je nach Implantatsystem verschieden war. Logons Vorbohrer hatte einen Durchmesser von 2,9 mm, bei 550 U/min und Camlogs hatte einen Durchmesser von 2,8 mm, bei 600 U/min. Als letztes wurde der Formbohrer bei 550 U/min verwendet, der in beiden Fällen einen Durchmesser von 3,3 mm hatte. Nun wurde das präparierte Implantatbett auf Perforation kontrolliert. Es folgte jetzt das Eindrehen der Implantatkörper mithilfe der Drehmomentschlüssel. Dabei durfte das Drehmoment nicht höher als 35 Nm sein. Sobald das Implantat 2 mm supracrestal inseriert (Abb. 8, 9) und mit der Abdeckschraube verschlossen war (Abb. 10), wurde erst das Periost, dann die Haut, mit Einzelknopfnähten aus Vicryl 4-0 (Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland) geschlossen.

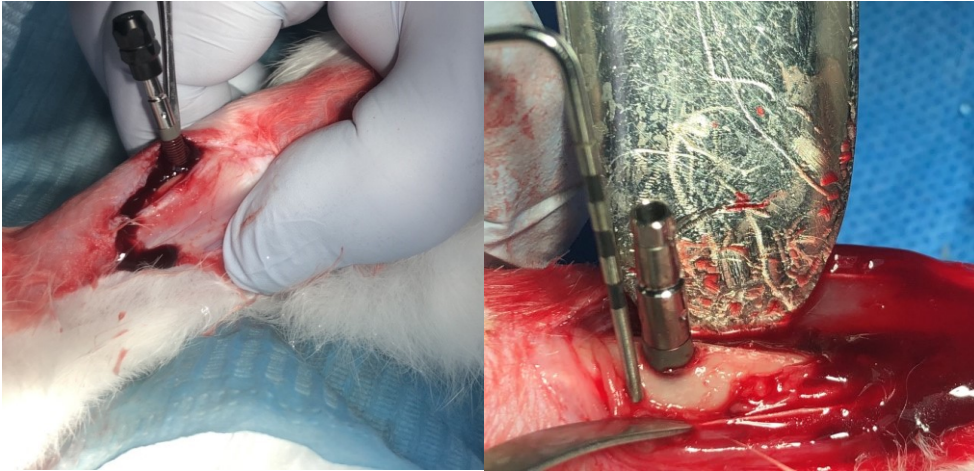


Abbildung 8 & 9: Noch nicht vollständig (8) & vollständig (9) inseriertes Implantat mit aufgesetzter Einschraubhülse

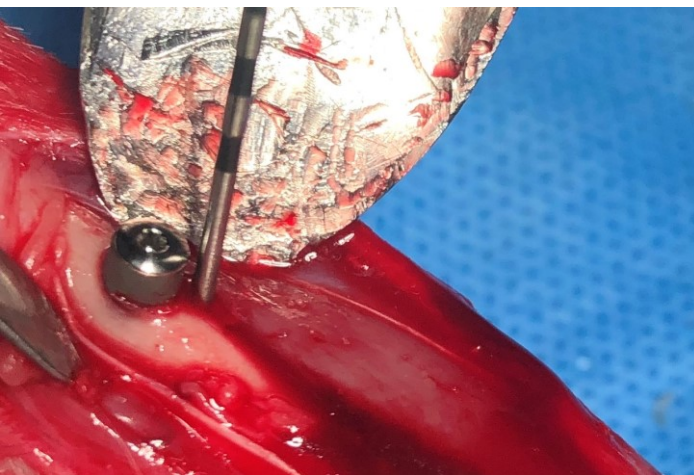


Abbildung 10: Vollständig inseriertes Implantat mit eingebrachter Einheitschraube

Die Kaninchen wurden dann unter Antibiose und adäquater Schmerzprophylaxe wieder in ihre Käfige gebracht und von den Veterinärmedizinern und den Aufsichtspersonen betreut.

3.3. Präparation der Proben

Im Folgenden wird die labortechnische Behandlung der Proben beschrieben.

3.3.1 Probenentnahme & -aufbereitung

Sobald die unterschiedlichen Einheilzeiten von 1, 2 oder 4 Wochen vergangen waren, wurden die Tiere geopfert. Dies geschah durch eine Überdosis Pentobarbital (120 mg/kg KG). Anschließend wurden die Tibiae entfernt.

Als erstes erfolgte die Fixation der Tibiae. Dafür wurden die Tibiae, unmittelbar nach der Entfernung, für den Transport in 4%iger Formalinlösung fixiert. Die Aufbereitung der Proben zu histologischen Präparaten erfolgte in den Laboratorien der Klinik und

Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz unter Leitung von PD Dr. Dr. Dr. [REDACTED]. Zuerst wurden die Prüfkörper bzw. die Operationsgebiete freigelegt. Dafür wurde das Weichgewebe schonend entfernt und das Implantat mit dem zirkumferenten Knochen herausgeschnitten. Der Eingriff erfolgte mit einer diamantierten Trennscheibe. Anschließend konnten die Präparate makroskopisch begutachtet werden. Lediglich bei einem Implantat wurde eine erfolglose Einheilung festgestellt (Abb. 11, 12).

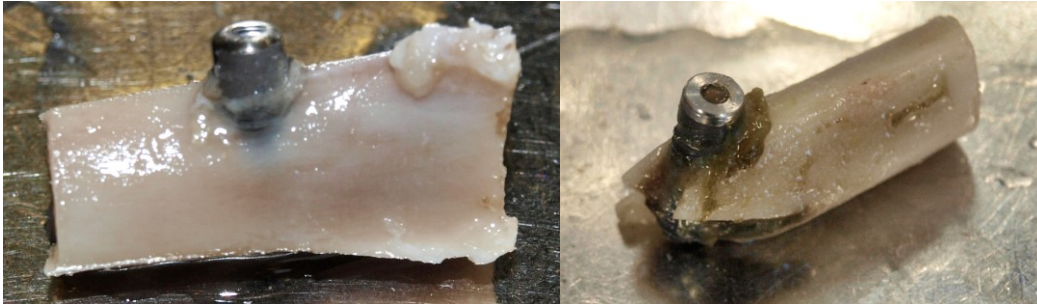


Abb. 11 & 12: Makroskopisch erfolgreich (11) und nicht erfolgreich (12) eingeheltes Implantat

Danach wurden hochauflösende DVT-Aufnahmen der abgetrennten Tibiae angefertigt, bei denen der erste Eindruck einer guten Position und Einheilung bestätigt wurde (Abb. 13).

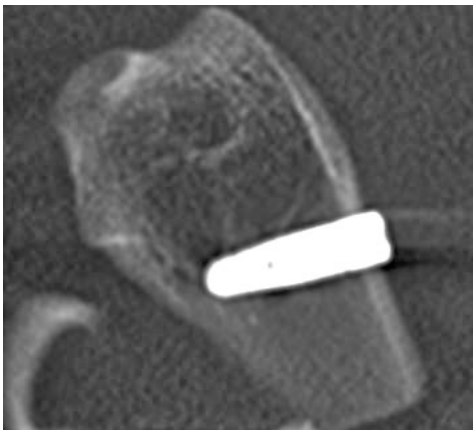


Abb. 13: Eingeheltes Implantat nahe des Gelenkkopfes als Ausschnitt eines DVTs

Das Ergebnis waren Implantat-Knochenblöcke, die nun für die Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath vorbereitet wurden (Abb. 14). Dafür wurde das Technovit 9100 Kunststoffeinsbettsystem von Kulzer (Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland) verwendet. Dabei wurden die Proben, nach dem in Tabelle 4 dargestellten Schema, zuerst in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Danach wurde Xylol als Intermedium verwendet. Anschließend erfolgte die Immersion, auch Präinfiltration genannt, in 3 Schritten. Zuerst wurde ein Gemisch aus Xylol und stabilisierter Technovit 9100 Basis verwendet. Im zweiten Schritt wurde das Xylol durch Härter 1 ersetzt. Die Immersion

wurde mit dem Gemisch aus entstabilisierter Technovit 9100 Basis und Härter 1 beendet. Als letztes wurde die Infiltration vorgenommen. Dabei wurde die entstabilisierte Technovit 9100 Basis zusammen mit Härter 1 und Polymethylmethacrylat (PMMA)-Pulver verwendet. Alle Proben wurden in jeder einzelnen Lösung 3 Tage inkubiert.

Lösung	Inkubationsdauer (in Tage)
Dehydration	
70% Ethanol	3 Tage
80% Ethanol	3 Tage
96% Ethanol	3 Tage
96% Ethanol	3 Tage
96% Ethanol	3 Tage
100% Ethanol	3 Tage
100% Ethanol	3 Tage
Intermedium	
Xylol	3 Tage
Xylol	3 Tage
Immersion	
Xylol + Technovit 9100 Basis (stab.)	3 Tage
Technovit 9100 Basis (stab.) + Härter 1	3 Tage
4°C Technovit 9100 (entstab.) + Härter 1	3 Tage
Infiltration	
4°C Technovit 9100 (entstab.) + Härter 1 + PMMA-Pulver	3 Tage

Tabelle 4: Dehydration, Intermedium, Immersion und Infiltrationszeiten der Lösungen

Sobald die Proben vollständig infiltriert waren, wurden sie eingebettet. Dabei wurde, um den späteren Schneidvorgang zu erleichtern, auf die Ausrichtung der Proben geachtet. Danach konnten die Proben in einer Mischung von Stammlösung A & B (Tab. 5) eingebettet werden. Die Lösungen wurden in einem 9:1-Verhältnis angesetzt. Sobald die Proben vollständig von den Lösungen umschlossen waren, wurde die Form für 7 Tage bei -20°C im Kühlschrank gelagert, damit der Kunststoff auspolymerisiert.

Stammlösung	Inhalt
A	900ml Technovit 9100 (entstab.) 80g PMMA-Pulver 3-4g Härter 1
B	80ml Technovit 9100 (entstab.) 4ml Härter 2 2ml Polymerisationsregler

Tabelle 5: Inhaltsstoffe der Stammlösungen

3.3.2 Präparatbearbeitung

Als die Aushärtung abgeschlossen war, musste der Präparatblock beschliffen werden. Dafür wurde dieser mit Technovit 7210 VLC (EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt, Deutschland), einem Fixierungskleber, auf einem Objektträger fixiert. Dabei ist zu beachten, dass bei Einsatz von Technovit 7210 VLC die adhäsive Wirkung erst durch 10-minütiges Lichthärten erreicht wird. Dafür wurde eine Präzisionsklebepresse (EXAKT 402, EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt, Deutschland) verwendet.

Nach Entfernung des Kunststoffüberschusses mit einer Diamantbandsäge (EXAKT 300, EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt, Deutschland), konnte auf der gegenüberliegenden Seite ebenfalls ein Objektträger befestigt werden. Dies erfolgte ebenfalls mittels desselben Klebers. Nun war das Präparat beidseits von Objektträgern umrahmt (Sandwich-Technik). Nun konnte das eigentliche Präparat mit der Diamantbandsäge geschnitten werden. Dabei wurde erst nach Augenmaß eine dünne Schicht des Präparats, nahe des zweiten Objektträgers, eingestellt. Diese wurde anschließend von dem Rest des Präparats abgetrennt. Dabei wurde darauf geachtet, dass in der Implantatlängsachse geschnitten wurde. Die Dicke des entstandenen Präparats wurde zunächst unter Zuhilfenahme eines Messgerätes berechnet. Abschließend erfolgten Schleif- und Poliervorgänge durch eine Schleifmaschine (EXAKT 400CS, EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt, Deutschland). Hier wurde, auf Basis der errechneten Schichtdicke, der Abtrag durch die Schleifmaschine so eingestellt, dass die Präparate eine Enddicke von 30-50 µm hatten (Abb. 14). Daraufhin erfolgte noch die Politur, sodass die Präparate danach für die histologische Anfärbung bereit waren.

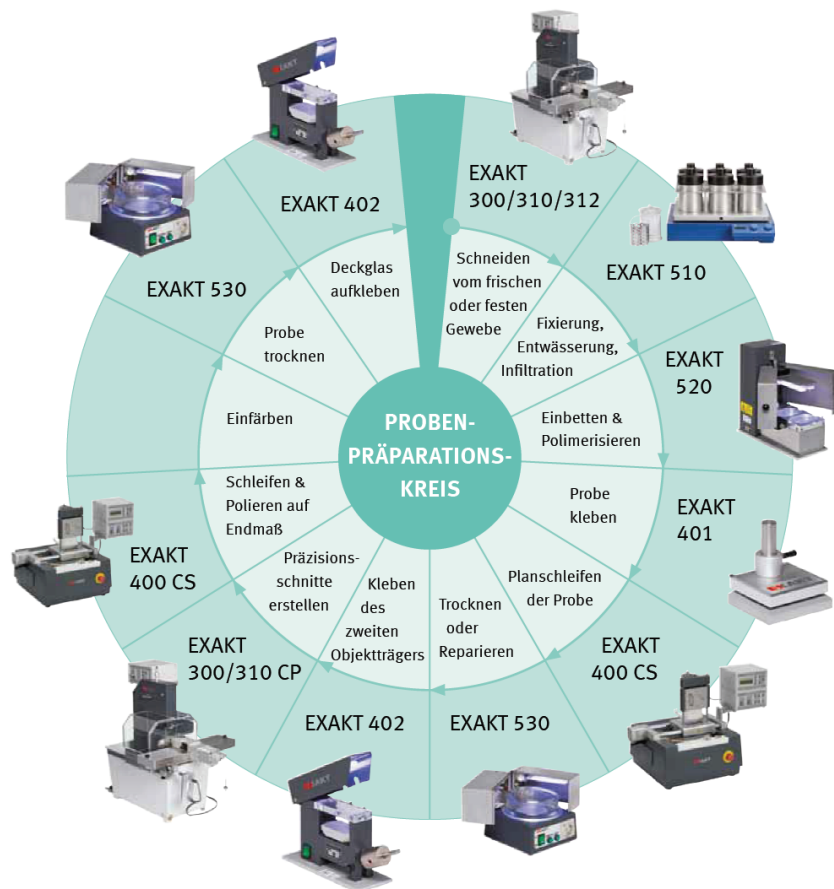


Abbildung 14: Zusammenfassende Übersicht der Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath (mit freundlicher Genehmigung der Firma EXAKT)

3.3.3 Präparatfärbung

Zur Präparatanfärbung wurde die Toluidinblau-Färbung verwendet. Für eine erfolgreiche Färbung wurden die Präparate wie folgt behandelt:

1. 10-minütiges Bad in 0,1%iger Ameisensäure (CH_2O_2) mit anschließender aqua dest.-Spülung
2. 20-minütiges Bewegen in 30%igen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) mit anschließender aqua dest.-Spülung
3. 15-minütiges Bad in Toluidinblaulösung mit anschließender aqua dest.-Spülung und vorsichtiger Trocknung
4. Kurzes Abwischen mit Aceton:Alkohol (1:1) zur Differenzierung
5. Befestigen des Deckglases auf den Präparaten mit Technovit 7210 VLC

Bei erfolgreicher Färbung erscheint mineralisiertes Hartgewebe ungefärbt oder blassblau. Kollagenfasern, Zellen und Zellkerne hingegen sind kräftig blau.

3.4 Histomorphometrische Auswertung

Sobald die Präparate angefärbt waren, waren sie bereit zur Digitalisierung. Hierfür wurden die Schnitte unter einem Lichtmikroskop (Biorevo BZ-9000, Keyence GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland) bei 1-10facher Vergrößerung abfotografiert und digitalisiert. Da die Farbintensität mit der Zeit nachlässt, wurden alle Präparate innerhalb von maximal 48 Stunden nach der Anfärbung digitalisiert.

Zur Abmessung und Evaluierung der knöchernen Einheilung wurden die Bilder in die Bildverarbeitungssoftware ImageJ übertragen. Hier wurden dann der cBIC (cortical Bone-Implant-Contact), der sBIC (spongiös Bone-Implant-Contact), der BChI (Bone-Chamber-Ingrowth) und der PLF (percentage of linear bone fill) abgemessen.

3.4.1 cBIC (cortical Bone-Implant-Contact)

Die Messungen wurden chronologisch an der Oberfläche des Knochens begonnen. Daher wurde zuerst der cBIC bestimmt. Dabei wurde die Implantatoberfläche innerhalb der kortikalen Zone ausgemessen und anschließend ins Verhältnis zu dem gesamten Knochen in dieser Zone gesetzt (Abb. 15). Das Ergebnis wurde in Prozent (%) ausgedrückt. Diese Form des cBIC wurde nachfolgend als kombinierter cBIC bezeichnet. Zusätzlich wurde das Verhältnis des neugebildeten Knochens zur Implantatoberfläche ermittelt. Das Ergebnis wurde auch hier in Prozent (%) angegeben. Diese Form des cBIC wurde nachfolgend als „neuer“ cBIC angegeben.

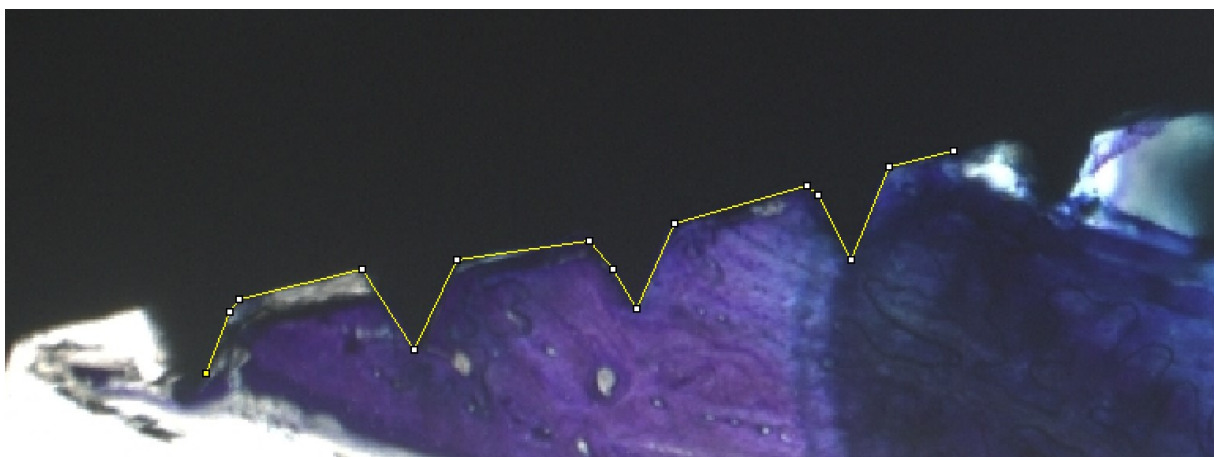


Abbildung 15: Schematische Abmessung des cBIC (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)

3.4.2 sBIC (spongiös Bone-Implant-Contact)

Ähnlich wurde für den sBIC vorgegangen. Die Implantatoberfläche wurde ab der kortikalen Zone nach apikal und zurück zu der kortikalen Zone auf der anderen Seite des Implantates gemessen. Dieser Wert wurde dann mit, wie auch unter 3.4.1, dem

gesamten neugebildeten Knochen in dieser Zone in Verhältnis gesetzt (Abb. 16). Das Ergebnis wurde in Prozent (%) ausgedrückt.

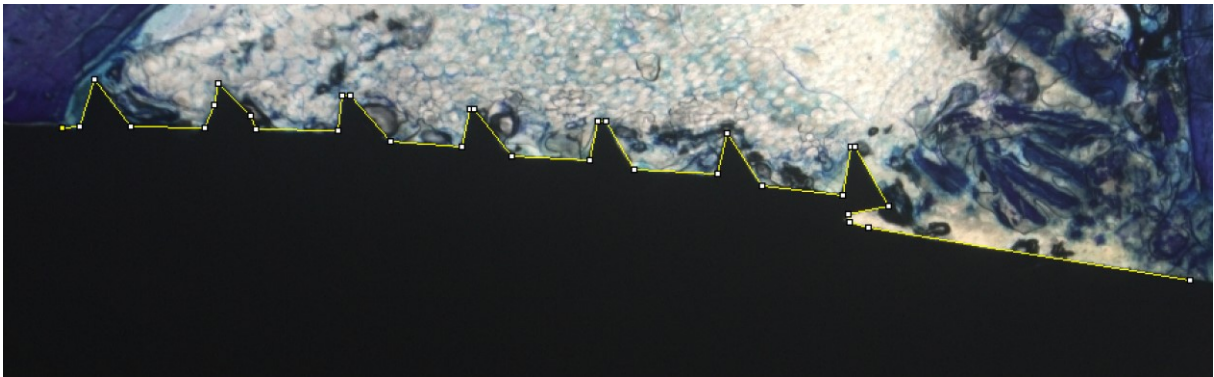


Abbildung 16: Schematische Abmessung des sBIC (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)

3.4.3 BChI (Bone-Chamber-Ingrowth)

Für den BChI wurde die Gesamtfläche der am besten ossär eingewachsenen Kammer eines jeden Implantats, in der kortikalen Zone, ausgemessen. Dann wurde diese ins Verhältnis mit dem vorhandenen Knochen innerhalb dieser Kammer gesetzt (Abb. 17). Auch hier wurde das Ergebnis in Prozent (%) angegeben.

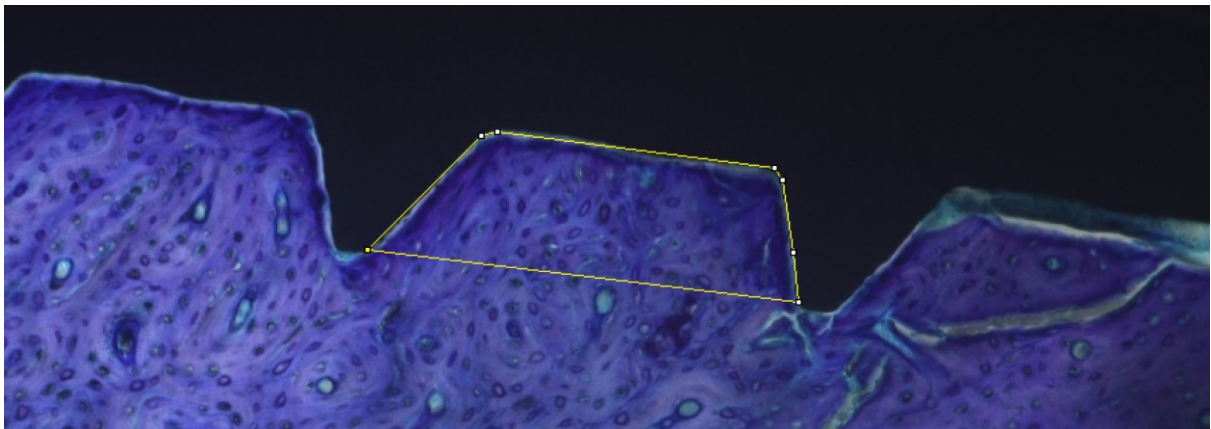


Abbildung 17: Schematische Abmessung des BChI (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)

3.4.4 PLF (percentage of linear bone fill)

Der PLF wurde sowohl an der mesialen als auch der distalen Implantatschulter gemessen. Dabei wurde innerhalb einer 1,5 x 1,5 mm großen Fläche oberhalb der kortikalen Zone das Verhältnis zwischen Gesamtfläche und darin neugebildeten Knochen ausgemessen (Abb. 18). Das Ergebnis wurde in Prozent (%) angegeben. Dabei entsprach die Fläche nicht zwangsläufig einem Quadrat, weil die Implantatoberfläche und der Kortikalisrand als fester Bestandteil jeder Fläche zwei von vier Seiten ausmachten. Das bedeutet, wenn der Winkel nicht 90° entsprach, konnte

die Fläche auch in einem Parallelogramm resultieren. Der Flächeninhalt war allerdings bei allen Präparaten gleich.

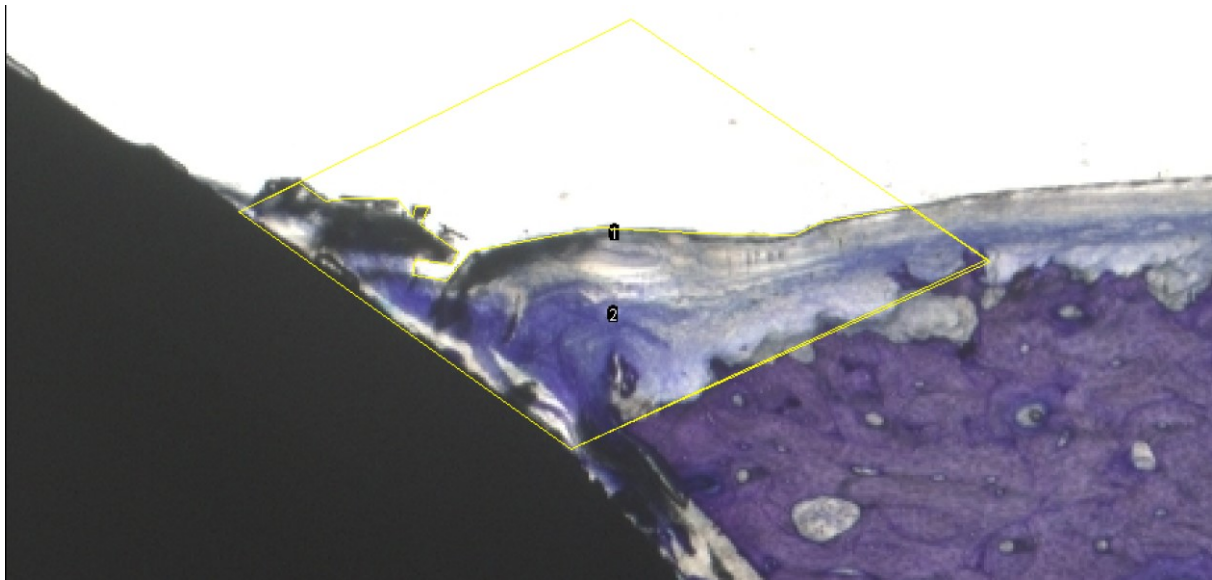


Abbildung 18: Schematische Abmessung des PLF (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x10)

3.5 Statistische Auswertung

Die aus den obigen Messungen gewonnenen Daten über die ossäre Implantateinheilung wurden primär in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel übertragen. Sobald alle Werte zu cBIC, sBIC, BChI und PLF dokumentiert wurden, wurden sie in das Programm SPSS Statistics Version 24 (IBM Corporation, Armonk, USA) transferiert und statistisch ausgewertet.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden kategoriale und stetige Variablen bestimmt. Für die kategorialen Variablen wurden relative und absolute Häufigkeiten bestimmt. Für die stetigen Variablen wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Zur besseren grafischen Distinktion wurden die stetigen Variablen in Balkendiagrammen dargestellt. Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurde zur Überprüfung auf Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test vorgenommen. Bei p-Werten $< 0,05$ schloss sich der Mann-Whitney-U-Test an, bei p-Werten $> 0,05$ erfolgte der Student t-test für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Aufgrund der geringen Fallzahl werden p-Werte nur deskriptiv angegeben, wobei ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert wurde.

4. Ergebnisse

Im Verlauf der Studie kam es zu keinen unvorhergesehenen Ereignissen, allerdings zeigte sich von den 54 inserierten Implantaten ein Implantat als nicht erfolgreich eingewachsen. Dieser Verlust konnte bei den Vergleichskörpern (SA1) in der 4-Wochen-Gruppe beobachtet werden. Der ausgefallene Vergleichskörper wurde in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt (Tab. 6).

Implantattyp	Untersuchungszeitpunkt		
	1 Woche	2 Wochen	4 Wochen
SA1	6	6	5
SA2	6	6	6
SAUH	6	6	6

Tabelle 6: Erfolgreich eingheilte Implantate (53/54)

Die Zahl der statistisch ausgewerteten Präparate entspricht nicht zwangsläufig der positiv eingheilten Implantate aus Tab. 6. Wenn nur ein einzelner Schnitt für ein Tier vorlag, wurden sehr stark abweichende Messergebnisse nicht berücksichtigt, um das Gesamtergebnis nicht zu verfälschen. Außerdem kam es vor, dass bedingt durch den Präparatschnitt nicht alle Variablen messbar waren. Es wurde allerdings darauf geachtet, dass immer mindestens 3 Tiere (n=3) pro Gruppe pro Opferungszeitpunkt ausgewertet wurden, um einen statistischen Vergleich zu ermöglichen.

4.1 Opferung nach 1 Woche

Die Ergebnisse für den ersten Opferungszeitpunkt sind Tabelle 7 zu entnehmen. Die Parameter kombinierter cBIC, neuer cBIC, sBIC, BChI und PLF wurden alle für die drei verschiedenen Implantatsysteme ausgewertet. Infolgedessen sind Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), minimale (Min.) und maximale (Max.) Werte dort präsentiert. Alle Werte sind in Prozent angegeben.

Implantatsystem (Anzahl n)	MW	SD	Min.	Max.
Kombinierter cBIC				
SA1 (n=4)	67,21	17,75	46,09	83,40
SA2 (n=4)	95,85	1,87	93,61	98,10
SAUH (n=4)	99,91	0,18	99,65	100,00
Neuer cBIC				
SA1 (n=4)	39,94	16,27	24,61	59,06
SA2 (n=4)	23,28	6,03	18,43	31,27
SAUH (n=4)	37,92	11,16	28,10	49,03
sBIC				
SA1 (n=4)	56,22	9,04	43,58	63,30
SA2 (n=6)	44,31	14,16	29,65	62,39
SAUH (n=4)	61,33	22,23	29,05	79,99
BChI				
SA1 (n=3)	96,17	3,53	93,05	100,00
SA2 (n=6)	97,91	2,86	92,79	100,00
SAUH (n=3)	84,31	20,61	60,97	100,00
PLF				
SA1 (n=3)	36,09	22,49	17,07	60,92
SA2 (n=3)	35,14	6,28	27,98	39,72
SAUH (n=3)	82,76	10,31	75,41	94,54

Tabelle 7: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 1 Woche für 3 Implantatsysteme

Die Statistik des ersten Opferungszeitpunktes zeigt für den kombinierten cBIC, dass der Vergleichskörper SA1 (MW 67,21%; SD 17,75%) gegenüber dem Testkörper SA2 (MW 95,85%; SD 1,87) und auch dem SAUH (MW 99,91%; SD 0,18%) statistisch signifikant ($p=0,01$ bzw. $0,005$) niedrigere Werte aufwies. Stellt man die beiden Testkörper einander gegenüber, sieht man, dass der Testkörper SAUH etwas bessere Werte aufweist, die aber nicht statistisch signifikant ($p=1,00$) waren.

Hinsichtlich des neuen cBIC weist der Vergleichskörper etwas bessere Werte (MW 39,94%; SD 16,27%) auf als die Testkörper. Allerdings sind diese Unterschiede weder gegenüber SA2 ($p=0,238$) noch gegenüber SAUH ($p=1,00$) statistisch signifikant.

Bezüglich des sBIC zeigte der Testkörper SAUH die besten Werte (MW 61,33%; SD 22,23%), die allerdings gegenüber SA1 ($p=1,00$) und SA2 ($p=0,367$) nicht signifikant unterschiedlich waren.

Bei dem BChI war zu erkennen, dass der Testkörper SA2 die besten Werte (MW 97,91%; SD 2,86%) aufwies, wobei auch in diesem Fall die Ergebnisse im Vergleich mit SA1 ($p=1,00$) und SAUH ($p=0,267$) statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren.

Bei dem PLF wird deutlich, dass der Testkörper SAUH (MW 92,76%; SD 10,31%) gegenüber dem Vergleichskörper SA1 (MW 36,09%; SD 22,49%) und dem Testkörper SA2 (MW 35,14%; SD 6,28%), statistisch signifikant ($p=0,025$ bzw. $0,022$) höhere Werte aufweist. Zur graphischen besseren Darstellung sind die prozentualen Werte der Tabelle 7 zusätzlich in Balkendiagrammen (Abb. 19) dargestellt.

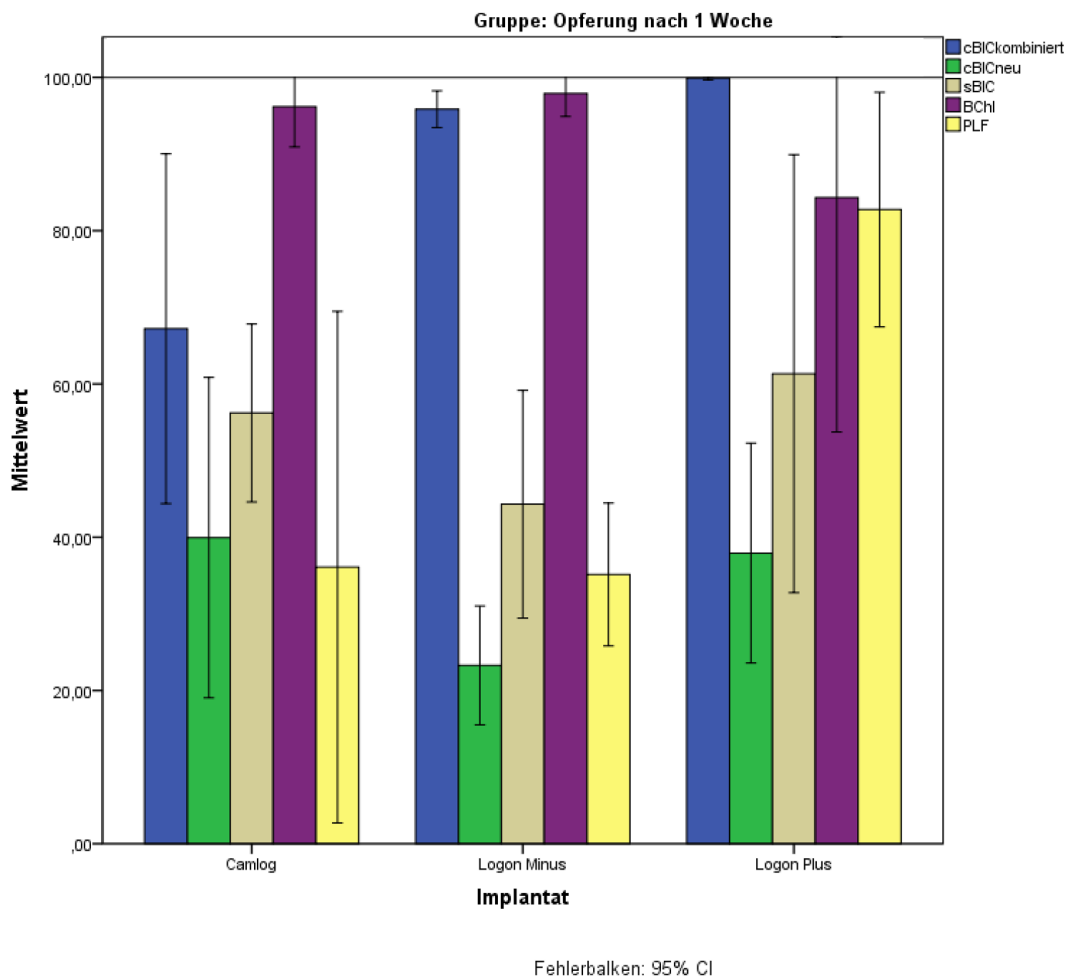


Abbildung 19: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb der verschiedenen Implantatgruppen nach 1 Woche („Camlog“ entspricht SA1, „Logon Minus“ ist SA2 und „Logon Plus“ ist SAUH)

Außerdem sind nachfolgend, in Abb. 20 – 22, die verschiedenen Implantatsysteme als histologische Schnitte exemplarisch abgebildet.



Abbildung 20: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 1 Woche des SA1 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2.3)

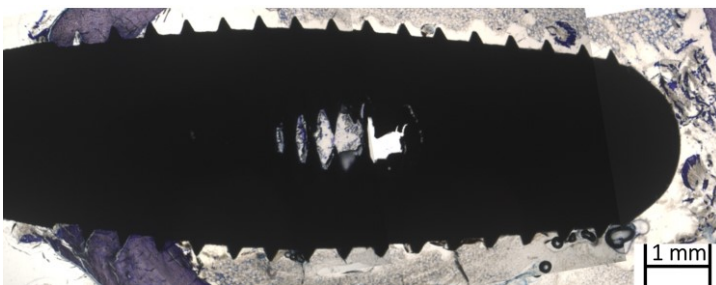


Abbildung 21: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 1 Woche des SA2 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

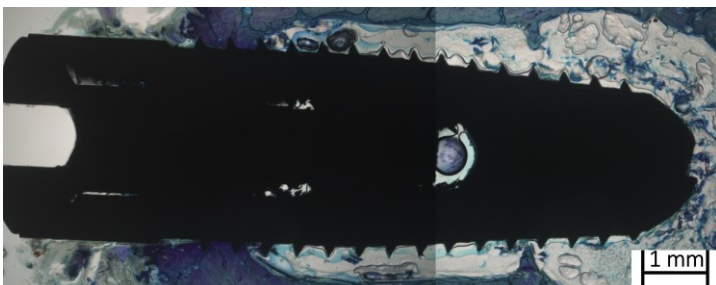


Abbildung 22: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 1 Woche des SAUH Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

4.2 Opferung nach 2 Wochen

Die Ergebnisse für den zweiten Opferungszeitpunkt sind Tabelle 8 zu entnehmen. Die Parameter kombinierter cBIC, neuer cBIC, sBIC, BChI und PLF wurden alle für die drei verschiedenen Implantatsysteme ausgewertet. Infolgedessen sind Mediane (M), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), minimale (Min.) und maximale (Max.) Werte dort präsentiert. Alle Werte sind in Prozent angegeben.

Implantatsystem (Anzahl n)	MW	SD	Min.	Max.
Kombinierter cBIC				
SA1 (n=5)	94,16	5,50	88,07	100,00
SA2 (n=5)	94,47	5,77	86,23	100,00
SAUH (n=4)	99,18	1,64	96,73	100,00
Neuer cBIC				
SA1 (n=3)	62,81	24,68	37,19	86,43
SA2 (n=5)	20,02	6,94	13,83	30,21
SAUH (n=4)	35,74	24,63	4,03	58,38
sBIC				
SA1 (n=4)	79,03	11,05	65,22	91,08
SA2 (n=6)	61,50	28,27	34,64	95,83
SAUH (n=5)	73,81	29,36	40,60	98,41
BChI				
SA1 (n=3)	99,30	1,21	97,90	100,00
SA2 (n=5)	91,19	14,82	65,81	100,00
SAUH (n=5)	94,60	7,54	84,46	100,00
PLF				
SA1 (n=3)	38,69	9,79	31,17	49,75
SA2 (n=3)	32,48	7,76	24,36	39,83
SAUH (n=3)	66,24	18,73	51,26	87,24

Tabelle 8: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 2 Wochen für 3 Implantatsysteme

Die Statistik des zweiten Opferungszeitpunktes zeigt für den kombinierten cBIC, dass der Testkörper SAUH (MW 99,18%; SD 1,64%) die höchsten Werte aufweist. Diese sind allerdings statistisch nicht signifikant im Vergleich zu SA1 ($p=0,46$) und SA2 ($p=0,535$).

Hinsichtlich des neuen cBIC weist der Vergleichskörper SA1 (MW 62,81%; SD 24,68%) die höchsten Werte auf. Diese sind gegenüber dem Testkörper SA2 (MW 20,02%; SD 6,94%) statistisch signifikant ($p=0,039$) erhöht. Gegenüber dem Testkörper SAUH (MW 35,74%; SD 24,63%) sind die Daten statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,283$).

Bezüglich des sBIC zeigt der Vergleichskörper SA1 (MW 79,03%; SD 11,05%) höhere Werte als Testkörper SA2 (MW 61,50%; SD 28,27%) und Testkörper SAUH (MW

73,81%; SD 29,36%). Dennoch sind die Daten in beiden Fällen statistisch nicht signifikant differierend ($p=0,925$ bzw. $1,0$).

Bei dem BChI ist zu erkennen, dass der Vergleichskörper SA1 (MW 99,30%; SD 1,21%) höhere Werte als der Testkörper SA2 (MW 91,19%; SD 14,82%) und der Testkörper SAUH (MW 94,60%; SD 7,54%) aufweist. Auch in diesem Fall sind die Daten statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,949$ bzw. $1,0$).

Bei dem PLF wird deutlich, dass der Testkörper SAUH (MW 66,24%; SD 18,73%) die besten Werte hat, wobei auch hier keine statistische Signifikanz im Vergleich zu SA1 ($p=0,123$) und SA2 ($p=0,57$) vorliegt.

Zur graphischen Darstellung sind die prozentualen Werte der Tabelle 8 zusätzlich in Balkendiagrammen (Abb. 23) dargestellt.

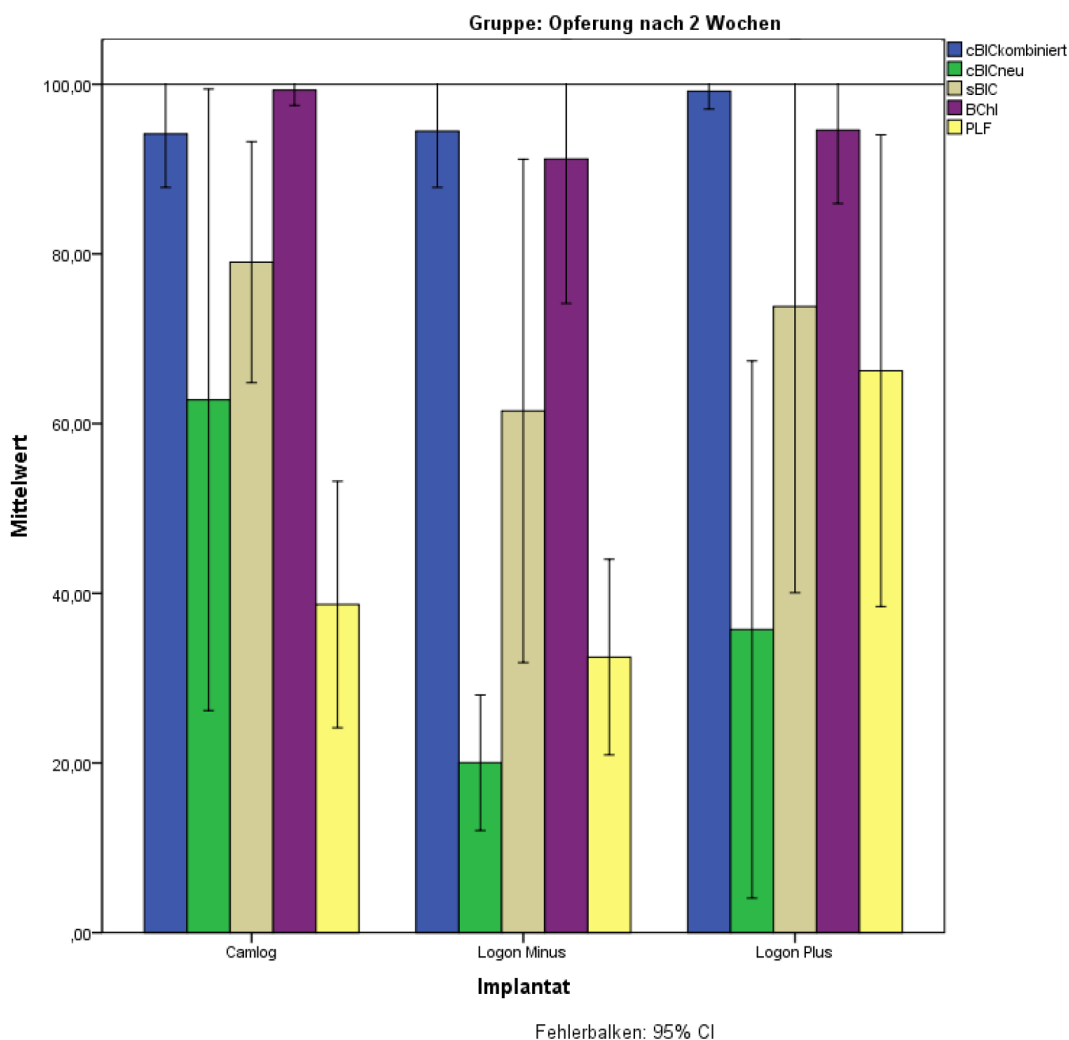


Abbildung 23: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb der verschiedenen Implantatgruppen nach 2 Wochen („Camlog“ entspricht SA1, „Logon Minus“ ist SA2 und „Logon Plus“ ist SAUH)

Außerdem sind nachfolgend, in Abb. 24 – 26, die verschiedenen Implantatsysteme als histologische Schnitte exemplarisch abgebildet.

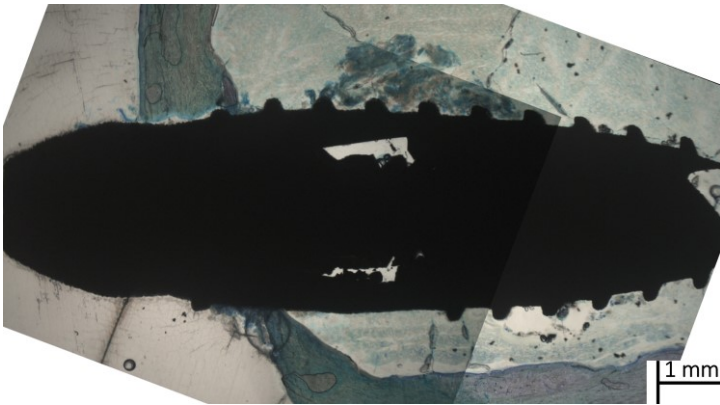


Abbildung 24: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SA1 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

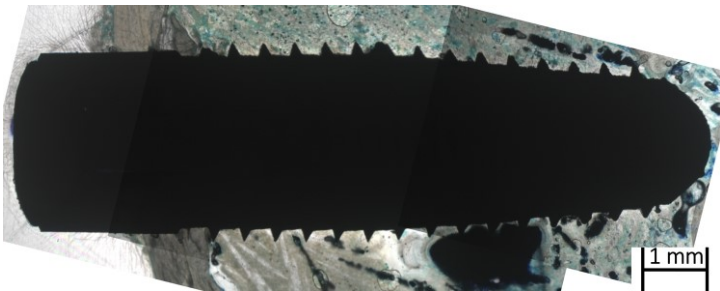


Abbildung 25: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SA2 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)



Abbildung 26: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 2 Wochen des SAUH Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

4.3 Opferung nach 4 Wochen

Die Ergebnisse für den dritten Opferungszeitpunkt sind Tabelle 9 zu entnehmen. Die Parameter kombinierter cBIC, neuer cBIC, sBIC, BChI und PLF wurden alle für die drei verschiedenen Implantatsysteme ausgewertet. Infolgedessen sind Mediane (M), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), minimale (Min.) und maximale (Max.) Werte dort präsentiert. Alle Werte sind in Prozent angegeben.

Implantatsystem (Anzahl n)	MW	SD	Min.	Max.
Kombinierter cBIC				
SA1 (n=3)	98,05	3,38	94,15	100,00
SA2 (n=5)	92,35	8,00	82,60	100,00
SAUH (n=5)	97,25	4,61	89,37	100,00
Neuer cBIC				
SA1 (n=4)	39,44	6,16	33,02	46,28
SA2 (n=6)	43,46	15,06	24,37	61,66
SAUH (n=4)	50,94	25,60	23,97	77,97
sBIC				
SA1 (n=4)	82,71	1,31	81,63	84,51
SA2 (n=6)	46,77	27,72	21,04	87,95
SAUH (n=3)	53,51	10,28	44,09	64,48
BChI				
SA1 (n=4)	88,62	4,87	83,89	95,15
SA2 (n=6)	94,56	6,50	85,92	95,15
SAUH (n=5)	95,21	5,74	84,38	100,00
PLF				
SA1 (n=4)	67,11	21,39	37,28	85,01
SA2 (n=3)	42,90	10,64	33,78	54,59
SAUH (n=3)	71,69	20,62	48,32	87,34

Tabelle 9: Prozentuale Werte des kombinierten cBIC, neuen cBIC, sBIC, BChI und PLF nach 4 Wochen für 3 Implantatsysteme

Die Statistik des dritten Opferungszeitpunktes zeigt, dass für den kombinierten cBIC der Vergleichskörper SA1 (MW 98,05%; SD 3,38%) die höchsten Werte aufweist. Die Messwerte der Testkörper SA2 (MW 92,35%; SD 8,00%) und SAUH (MW 97,25%; SD 4,61%) weisen geringere Werte auf. Allerdings sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,675$ bzw. $1,0$).

Bezüglich des neuen cBIC weist der Testkörper SAUH (MW 50,94%; SD 25,60%) die höchsten Werte, ohne statistisch signifikante Unterschiede zu SA1 ($p=1,0$) und SA2 ($p=1,0$), auf.

Hinsichtlich des sBIC zeigt der Vergleichskörper SA1 (MW 82,71%; SD 1,31%) die höchsten Werte, allerdings wieder ohne statistische Signifikanz gegenüber SA2 ($p=0,06$) und SAUH ($p=0,261$).

Bei dem BChI weist der Testkörper SAUH (MW 95,21%; SD 5,74%) höhere Werte als der Vergleichskörper SA1 (MW 88,62%; SD 4,87%) und als der Testkörper SA2 (MW 94,56%; SD 6,50%) auf. Die Differenzen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,277$ bzw. 1,0).

Bei dem PLF wird deutlich, dass der Testkörper SAUH (MW 71,69%; SD 20,62%) erneut die höchsten Werte hat. Der Unterschied zu SA1 ($p=1,0$) und SA2 ($p=0,304$) zeigt jedoch keine statistische Signifikanz.

Zur graphischen Darstellung sind die prozentualen Werte der Tabelle 9 zusätzlich in Balkendiagrammen (Abb. 27) dargestellt.

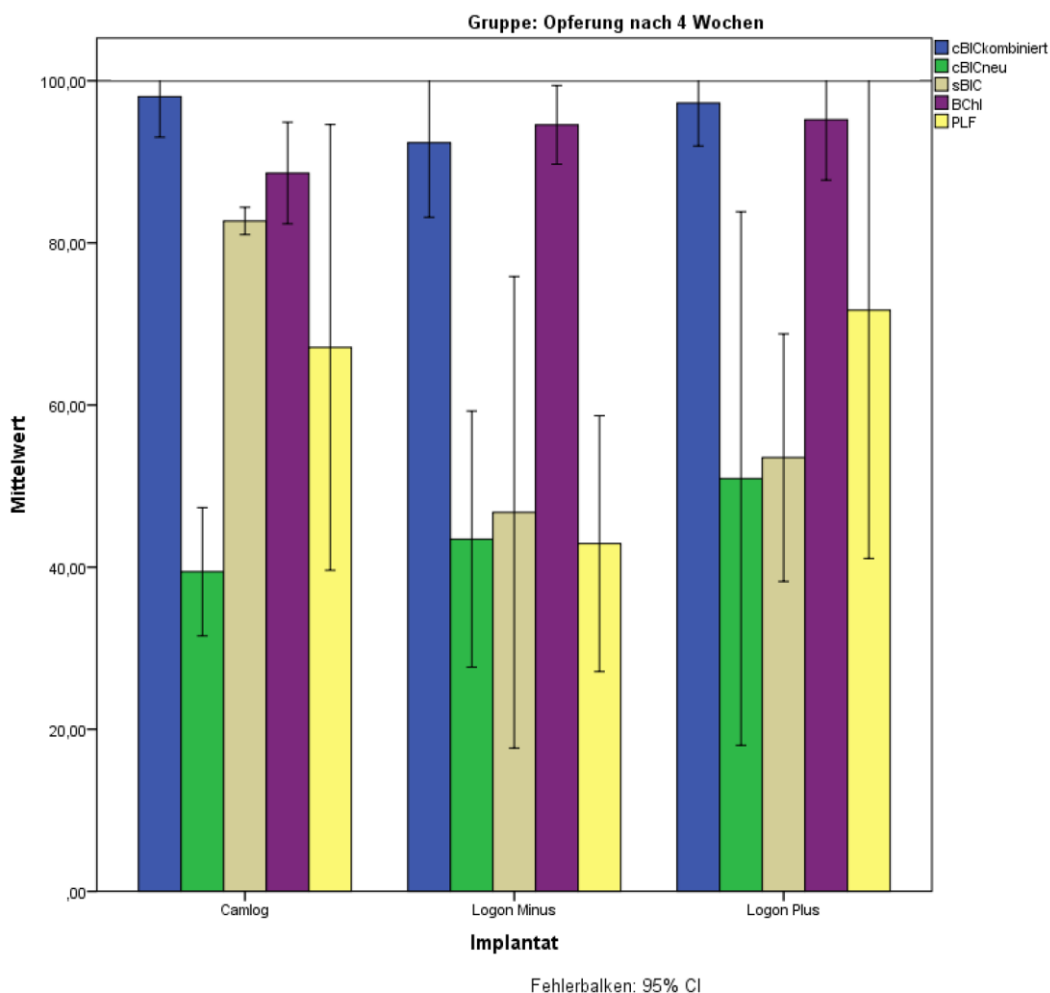


Abbildung 27: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Werte des cBIC, sBIC, BChI und PLF innerhalb der verschiedenen Implantatgruppen nach 4 Wochen („Camlog“ entspricht SA1, „Logon Minus“ ist SA2 und „Logon Plus“ ist SAUH)

Außerdem sind nachfolgend, in Abb. 28 – 30, die verschiedenen Implantatsysteme als histologische Schnitte exemplarisch abgebildet.

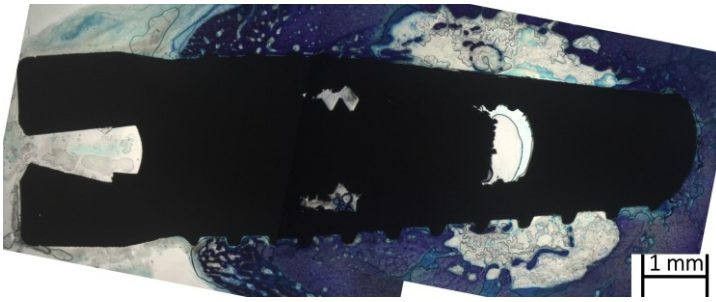


Abbildung 28: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SA1 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

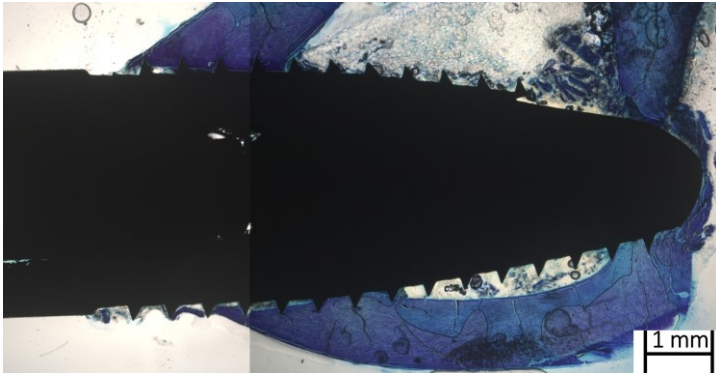


Abbildung 29: Exemplarischer histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SA2 Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)



Abbildung 30: Exemplarisch histologischer Schnitt nach 4 Wochen des SAUH Implantates (Färbung: Toluidinblau, originale Vergrößerung x2)

5. Diskussion

Diese Studie untersuchte und verglich die frühe Osseointegration eines sandgestrahlten, säuregeätzten und ultrahydrophilen sowie zweier sandgestrahlten und säuregeätzten Implantatsystemen im *in vivo* Tibia-Modell des Kaninchens.

Um die Qualität der Osseointegration beurteilen zu können, wird im Folgenden die Studie kritisch hinterfragt. Dabei werden zuerst die Materialien und Methoden diskutiert und abschließend erfolgt eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse. Die erfolgreiche Osseointegration ist von vielen Faktoren abhängig. Daher orientiert sich die Diskussion an den von Albrektsson et al. (1981) formulierten sechs Punkten. Diese wurden bereits unter *2.5 Osseointegration* beschrieben, finden aber im Folgenden erneute Berücksichtigung. Zusätzlich werden weitere Faktoren behandelt, die Auswirkungen auf die Osseointegration der Implantate oder die Ergebnisse des Experiments haben. In diesem Experiment wurde sich vor allem auf die Oberflächeneigenschaften konzentriert, da alle drei Implantatsysteme aus Titan, einem bewährten, bioverträglichen und stabilen Material (160) gefertigt sind sowie alle schraubenförmig und nach apikal konisch zulaufend sind.

5.1 Material und Methoden

5.1.1 Kleintiermodell: Kaninchen

Das Kaninchen hat sich als Versuchsobjekt in mehreren Studien bewährt. Dies liegt daran, dass es, zusätzlich zu einer günstigen und leichten Haltung, ein friedliches Verhalten zeigt (162). Außerdem erlaubt die, aufgrund eines kürzeren und schnelleren Lebenszyklus, erhöhte Knochenbildungsgeschwindigkeit schneller Rückschlüsse auf eine Implantateinheilung zu ziehen (166, 167). Allerdings muss auch akzeptiert werden, dass die Implantation in die Tibiae der Kaninchen sich von der Implantation in einen menschlichen Kiefer deutlich unterscheidet. Dies trifft vor allem in Hinblick auf die Größe, Aufbau und Belastung des Knochens zu. Die Körpergröße des Kaninchens lässt eine Implantation in dessen Kiefer von enoral nicht zu. Daher wurde auf die Tibiae ausgewichen, die sich bereits in verschiedenen Studien bewährt haben (168-170). Die Tibiae ermöglichen ein einfach zu reproduzierendes Ergebnis mit einem geringen Risiko für Komplikationen (163, 167). Allerdings handelt es sich um einen Röhrenknochen, der einen größeren spongiösen und kleineren kortikalen Anteil als der Plattenknochen des menschlichen Kiefers hat. Auch die Belastung der Tibiae unterscheidet sich von der eines menschlichen Kiefers, welcher durch seine

Verwindung beim Öffnen und Schließen zusätzliche mechanische Beanspruchung erfährt (171). Auch die Ernährung *ad libitum* förderte bei Einzeltierhaltung, womöglich durch Inaktivität und Langeweile, eine Neigung zum Übergewicht (172). Allerdings konnte dies bei Begutachtung der Tiere ausgeschlossen werden. Ihr Gewicht lag im Normalbereich und prominente Knochen, wie, bspw. Hüfte oder Wirbelsäule, waren nicht sichtbar und dennoch gut tastbar. Insgesamt ist das Kaninchen als Versuchsobjekt für dieses Experiment gut geeignet. Die Übertragbarkeit auf den Menschen betreffend sind die Ergebnisse dennoch kritisch zu betrachten, da die Aussagekraft sich maximal auf die Qualität des neuen Knochens, nicht aber auf die Quantität beschränkt. Dies liegt wiederum an der stark erhöhten Knochenbildungsrate des Kaninchens im Vergleich zu der des Menschen (160).

5.1.2 Zeitliches Protokoll

Es war nicht nötig, bei den Kaninchen ein präoperatives zeitliches Protokoll zu verfolgen, da die Implantate in den gesunden Knochen inseriert wurden. Wären Extraktionen oder Knochenaufbauten vorgenommen worden, die an der Tibia des Kaninchens nicht erfolgten, hätten deren Heilungsprozesse berücksichtigt werden müssen.

5.1.3 Operative Vorgehensweise

Das Implantationsschema bestand aus der Insertion eines Implantats pro Tibia. Alternativ hätten 2 Implantate pro Tibia inseriert werden können, dabei hätte es aber zur Überbelastung des Knochens und damit zur erhöhten Frakturgefahr kommen können. Außerdem wäre damit die Operationszeit gestiegen und hätte die Belastung für das Tier erhöht, sodass die Einheilung möglicherweise negativ beeinflusst worden wäre. Andererseits hätte auch nur 1 Implantat pro Kaninchen gesetzt werden können. Dies hätte die Operationszeit verkürzt und den Stress pro Kaninchen verringert. Diese minimalen Vorteile hätten aber die Zahl der notwendigen Versuchstiere verdoppelt. Daher wurde auf das, oben beschriebene, Implantationsschema zurückgegriffen. Die Lokalisation der Implantate wurde im gelenkkopfnahen Bereich gewählt, da dort mehr Knochen zur Verfügung steht. Wäre ein etwas weiter distaler Bereich gewählt worden, wäre der Knochen schmaler gewesen und das Perforationsrisiko stark gestiegen. Darüber hinaus lassen sich Drehzahl, Bohrerwahl und Eindrehkraft diskutieren. Da die Herstellerangaben beachtet wurden, welche wiederum durch zahlreiche Studien

bestätigt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass hieraus kein negativer Einfluss auf die Ergebnisse entsteht. Allerdings ist dennoch zu erwähnen, dass sich die Bohrprotokolle der zwei Hersteller unterscheiden, was Einfluss auf die Einheilung genommen haben könnte. Alternativ hätte auch ein Bohrprotokoll für beide Systeme genommen werden können. In diesem Fall wäre der diskutabile Punkt, dass eines der beiden Bohrprotokolle nicht eingehalten wurde. Daher wurde sich jeweils an die Bohrprotokolle gehalten, unter der Annahme, dass dieses für den jeweiligen Hersteller die bestmöglichen Ergebnisse erzielen würde.

5.1.4 Einheilungsphase

Die Wahl der Opferungszeitpunkte nimmt keinen direkten Einfluss auf die Einheilungsphase, aber durch unterschiedliche Länge der Einheilungsphasen verändert sich die Erwartungshaltung an die Ergebnisse. Die Opferungszeitpunkte wurden auf eine, zwei und vier Wochen nach der Operation festgelegt.

Insbesondere der Opferungszeitpunkt nach einer Woche ist interessant, da es keine Studien mit diesem Opferungszeitpunkt gibt. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die gesteigerte Hydrophilie des neuen Implantatsystems eine frühere Einheilung ermöglicht. Der Opferungszeitpunkt nach zwei Wochen ist hingegen ein beim Kaninchen in zahlreichen Studien gewählter Zeitpunkt, um die frühe Implantateinheilung evaluieren zu können (173, 174). Der Opferungszeitpunkt nach vier Wochen ist der am häufigsten gewählte Zeitpunkt, da nach dieser Zeit die Chance auf verwertbare Ergebnisse, bei gleichzeitig nicht zu langer Wartezeit am höchsten ist (175, 176). Häufig wird er auch mit dem Opferungszeitpunkt nach zwei Wochen kombiniert (177, 178). Es kam lediglich bei einem der Präparate schon makroskopisch zu keiner erfolgreichen Einheilung, was im Nachhinein nur auf ein unvorhergesehenes Geschehen schließen lässt. In allen übrigen Fällen waren die Implantate makroskopisch problemlos eingeheilt.

5.1.5 Präparation der Proben

Die Trenn-Dünnschliff-Technik ist eine Technik zur Herstellung von Kunststoffpräparaten, die gegenüber herkömmlichen Paraffinpräparaten eine höhere Präzision aufweist und ein Verschwimmen und Überlagern der Präparatbestandteile verhindert (46). Als alternative Technik sollte der Vollständigkeit halber die Entkalkungstechnik erwähnt werden. Dabei wird der Knochen entkalkt und analog zu

Paraffinblöcken geschnitten und aufbereitet (179). Da der Entkalkungsvorgang keinen Einfluss auf das Titanimplantat hat, sorgt dies für eine Veränderung der Verhältnisse von Knochen zu Implantat. Folgerichtig wäre es nicht auszuschließen, dass eine so grazile Zone, wie der Knochen-Implantat-Kontakt, verfälscht wird und nicht zu beurteilen ist.

Das Zerschneiden der Technovit-Präparatblöcke erfolgte mit einer Diamantbandsäge. Dabei ist, trotz der geringeren Wärmeentwicklung gegenüber metallischen Sägen, eine gute Kühlung unerlässlich. Die sich entwickelnde Hitze kann das Gewebe oder auch den Kunststoff schädigen. Daher wurde die Hitzeentwicklung über eine Wasserkühlung, die das Sägeblatt gleichzeitig reinigt, und eine niedrige Sägeblattgeschwindigkeit geringgehalten. Weitere Vorteile der Diamantbandsäge sind ihre hohe Präzision und die niedrige Spannkraft zur Objektträgerfixierung. Der Objektträger wird über Vakuum festgehalten und nur durch ein kleines Gewicht an die Säge gepresst. Das verringert den Stress, der auf das Präparat ausgeübt wird.

Die Schnitte werden, im Rahmen der Trenn-Dünnschlifftechnik, meist mit einer Diamantbandsäge angefertigt. Ein Schnitt mittels Laser verspricht einerseits Zeitersparnis, weniger Materialverlust und eine höhere Detailtreue, andererseits ist es ein sehr neues Verfahren, das somit wenig validiert und instrumentell vergleichsweise sehr teurer ist (180). Nichtsdestotrotz sind Schädigungen der Präparate, insbesondere der Knochen-Implantat-Zone, nicht ausgeschlossen. Es kann durchaus zu Ablösungen kommen, die zu Differenzen zwischen den gemessenen und tatsächlichen Werten führen. Bei der Auswahl aus verschiedenen Kunststoffeinfettungssystemen fiel die Wahl auf das Technovit 9100 Kunststoffeinfettungssystem von Kulzer (Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland). Da die medizinisch-technische Abteilung der Universitätsmedizin Mainz am meisten Erfahrung mit diesem Kunststoffsystem hat, wurde so ein reibungsloser Ablauf ermöglicht.

Masson-Goldner, Hämatoxylin-Eosin und Toluidinblau sind Färbungen, die eine Differenzierung zwischen mineralisiertem und unmineralisiertem Knochen zulassen und auch den Kunststoff um die unentkalkten Schliffpräparaten durchdringen können. Die Toluidinblaufärbung ist einfach durchzuführen und gut standardisierbar. Die Unterscheidung zwischen mineralisiertem und nicht mineralisiertem Knochen ist hier durch metachromatische Farbeffekte möglich (181). Gerade aufgrund der Anzahl der Proben war die Standardisierungsmöglichkeit der Toluidinblaufärbung das ausschlaggebende Argument für dessen Verwendung.

5.1.6 Histomorphometrische Auswertung

Da die Auflösung der Fotografien gut genug ist, um relevante Fehler sicher auszuschließen, ist lediglich die Wahl der Messpunkte fehlerbehaftet. Da die Messpunkte des cBIC, sBIC, BChI und PLF klar definiert sind, ist ein reproduzierbares Ergebnis zu erwarten. In dieser Studie wurde cBIC und sBIC getrennt vermessen und nicht gemeinsam. Dies ist im Literaturvergleich eher untypisch. Denn wie bereits unter *5.1.1 Kleintiermodell: Kaninchen* erwähnt, handelt es sich bei den Tibiae des Kaninchens um Röhrenknochen. Dieser hat einen wesentlich größeren spongiösen Anteil, als der Plattenknochen des menschlichen Kiefers. Dieses Missverhältnis würde die, ohnehin schon von der erhöhten knöchernen Regenerationsrate des Kaninchens beeinflusste, Extrapolierbarkeit auf den Menschen weiter einschränken.

Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass immer eine gewisse Subjektivität in der Wahl der Messpunkte die Messergebnisse beeinflusst. Auch wenn diese Subjektivität innerhalb einer Studie gleich ist und Vergleiche der untersuchten Präparate ermöglicht, erschwert sie dennoch den Literaturvergleich.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse, in Hinblick auf die aufgestellten Hypothesen, zusammengefasst. Danach wird diskutiert, welche Faktoren die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren, und welche Schlussfolgerungen gerechtfertigt sind. Dies geschieht in Kombination mit einem Literaturvergleich.

Die Nullhypothese besagt, dass beide bisher nicht kommerziell vertriebenen Implantatsysteme am Tiermodell mindestens ebenso erfolgreich einheilen, wie das kommerzielle Implantatsystem. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse bestätigt. Nach vier Wochen stellt sich ein homogenes Bild aller Parameter ein, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar sind.

Die erste Hypothese besagt, dass das ultrahydrophil modifizierte Implantatsystem am Tiermodell eine bessere initiale Osseointegration aufweist als das kommerziell vertriebene Implantat. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse gestützt. Initial, bei dem ersten Opferungszeitpunkt, ist der Testkörper SAUH dem Vergleichskörper SA1 bei den Parametern kombinierter cBIC und PLF statistisch signifikant überlegen.

Die zweite Hypothese besagt, dass das ultrahydrophil modifizierte Implantatsystem am Tiermodell auch nach vier Wochen eine bessere Osseointegration aufweist als das kommerziell vertriebene Implantatsystem. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse

nicht bestätigt. Wie bereits erwähnt, zeigen die Ergebnisse nach vier Wochen keine signifikanten Unterschiede mehr.

Die Ergebnisse umfassen prozentuale Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Minima (Min.) und Maxima (Max.) der Parameter cBIC, sBIC, BChI und PLF für die drei verschiedenen Implantatsysteme an verschiedenen Opferungszeitpunkten. Daher wird folgend zuerst diskutiert, inwiefern die Aussagekraft der Ergebnisse von den Parametern limitiert wird und welche Schlussfolgerungen impliziert werden können. Anschließend erfolgt die Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien.

Der cBIC umfasst den kombinierten cBIC und den neuen cBIC. Zuerst wird hervorgehoben, dass für beide Formen des cBIC, das Verhältnis der mit Knochen bedeckten Implantatoberfläche zu der Gesamtimplantatoberfläche in der kortikalen Zone bestimmt wurde. Dies vereinfacht die kombinierte Betrachtung der Ergebnisse beider cBIC-Messungen stark. Es verbessert die Übersichtlichkeit und minimiert Fehlinterpretationen. So können die Prozentwerte des neuen cBIC in direkten Bezug zu den Prozentwerten des kombinierten cBIC gesetzt werden. Deshalb lassen sich Aussagen in Bezug auf die Gesamtimplantatoberfläche treffen. Zusätzlich kann der neue cBIC vom kombinierten cBIC subtrahiert werden, um die Menge des mineralisierten Knochens auf der Implantatoberfläche zu erhalten. Auch lassen sich Aussagen in Bezug auf die gesamte bedeckte Implantatoberfläche treffen. Dies wäre nicht möglich, oder nur mit viel rechnerischem Aufwand, wenn der neue cBIC in Verhältnis zu der gesamten knochenbedeckten Implantatoberfläche gesetzt worden wäre. Diese kombinierte Betrachtung ist sehr wichtig, da der neue cBIC nicht gelöst von dem kombinierten cBIC betrachtet werden darf. Denn bei dem neuen cBIC wurde ausschließlich nicht mineralisierter Knochen gemessen. Bei dem kombinierten cBIC wird sowohl der nicht mineralisierte als auch der mineralisierte Knochen eingeschlossen. Da aber der nicht mineralisierte Knochen im Heilungsverlauf in mineralisierten Knochen übergeht, verschlechtern sich die Werte des neuen cBIC, bei gleichzeitiger Verbesserung des kombinierten cBIC. So hätte beispielsweise ein Implantat, welches in der kortikalen Zone zu 100% von mineralisiertem Knochen umgeben ist, einen kombinierten cBIC von 100% und einen neuen cBIC von 0%. In diesem Fall könnte der Wert des neuen cBIC, einzeln betrachtet, als schlechte Einheilung missinterpretiert werden. *Vice versa* ermöglicht uns die Trennung der beiden Messungen, Schlussfolgerungen bezüglich der Osseokonduktion und des Heilungsverlaufs zu ziehen. Denn, wenn beispielsweise die nekrotische Zone etwas

breiter ist, startet im Heilungsverlauf die Kontaktosteogenese (114). Dabei migrieren die undifferenzierten mesenchymalen Zellen durch das Blutkoagel und lagern sich der Implantatoberfläche an (110-112). Diese Anlagerung wird durch eine erhöhte Hydrophilie, wie bei dem SAUH Implantat, verbessert. Der Prozess wurde bereits genauer unter 2.6.2 *Osseointegration* beschrieben. Dabei würde sich zunächst nur unmineralisierter Knochen auf der Implantatoberfläche bilden, sodass, in diesem Beispiel, mit etwa gleich hohen Werten für den neuen und kombinierten cBIC zu rechnen wäre. Abgesehen von diesem Einzelfall können hohe Messwerte des neuen cBIC auch auf ein frühes Stadium der Einheilung hindeuten, in welchem die Heilung zwar regulär abläuft, jedoch der unmineralisierte Knochen noch nicht umgewandelt wurde.

Die Ergebnisse des ersten Opferungszeitpunktes zeigten, dass das Testimplantat SA2 (MW 95,85%; SD 1,87%) und SAUH (MW 99,91%; SD 0,18%) dem Vergleichskörper SA1 (MW 67,21%; SD 17,75%) im Bereich des kombinierten cBIC statistisch signifikant ($p=0,01$ bzw. $0,005$) überlegen waren. Die hohe Standardabweichung bei dem kombinierten cBIC des Vergleichskörpers SA1 (SD 17,75%) erweckt den Anschein, dass die Werte des Vergleichskörpers deutlich näher an denen der Testkörper liegen. Dass dies nicht der Fall ist, wird deutlich, wenn zusätzlich die Minimal- und Maximalwerte in Betracht gezogen werden. Der Maximalwert des Vergleichskörpers SA1 (Max. 83,40%) kommt nicht an die Minimalwerte der Testkörper SA2 (Min. 93,61%) und SAUH (Min. 99,65%) heran. Hervorgehoben werden sollte auch, dass keines der beiden Testimplantate dem jeweils anderen statistisch signifikant überlegen ist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die verschiedenen herstellereinspezifischen Bohrprotokolle für diese Differenz verantwortlich sind. Dabei könnte die höhere Drehzahl des Vorbohrers bei dem SA1-Bohrprotokoll zu einer weniger schonenden Implantatinsertion geführt haben. Dass der Testkörper SAUH durch seine ultrahydrophile Oberflächeneigenschaft erhebliche Vorteile gegenüber SA2 hatte, kann für die beiden cBIC-Werte nicht bestätigt werden. Beide Werte liegen allerdings nahe der 100%, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der SAUH Testkörper seinen Messwert, bedingt durch seine ultrahydrophile Oberfläche, früher erreicht hat.

Der erste Opferungszeitpunkt ist früh gewählt worden, da für diesen Zeitpunkt der ossären Einheilung nur spärliche Vergleichsliteratur vorliegt. Darüber hinaus kommt erschwerend hinzu, dass im Literaturvergleich seltener cBIC und sBIC separat vermessen werden und häufiger ein Gesamt-BIC ausgemessen wird. Dabei liegt der

Großteil der vermessenen Oberfläche des Implantates im spongiösen Knochen des Kaninchens und verhindert dadurch einen direkten Vergleich mit den Messwerten des kombinierten cBIC. Für die Gesamt-BIC Messungen werden in der Literatur, sowohl für normale als auch für ultrahydrophile Oberflächen, Werte zwischen 20% – 50% angegeben (182-184). Diese Werte sind deutlich schlechter als die des kombinierten cBIC in der vorliegenden Studie und lassen sich nur vergleichen, wenn die Ergebnisse des sBIC miteinbezogen werden, da dieser Parameter die vermessene Oberfläche innerhalb des spongiösen Knochens darstellt. Eine ausführlichere Diskussion der Gesamt-BIC-Werte aus der Vergleichsliteratur, erfolgt daher immer nach der Vorstellung und Diskussion der sBIC Messwerte.

Die Messergebnisse des neuen cBIC verdeutlichen die Überlegenheit der Testkörper SA2 und SAUH. Es sind zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede ersichtlich, aber bei genauer Betrachtung wird deutlich, dass die Einheilung der Logon Testkörper wesentlich weiter fortgeschritten ist. Wenn bei dem Vergleichskörper SA1 der neue cBIC (MW 39,94%; SD 16,27%) von dem kombinierten cBIC (MW 67,21%; SD 17,75%) subtrahiert wird, wird deutlich, dass nur etwa 27% der Implantatoberfläche, in der kortikalen Zone, von mineralisiertem Knochen bedeckt ist. Wenn im Vergleich dazu die Werte des Testkörpers SAUH gewählt werden, mit einem neuen cBIC von 37,92% (SD 11,16%) und einem kombinierten cBIC von 99,91% (SD 0,18%), sind hierbei bereits knapp 62% der Implantatoberfläche, in der kortikalen Zone, mit mineralisiertem Knochen bedeckt. Da zu dem Parameter neuer cBIC keine Vergleichsliteratur gefunden wurde, ist an dieser Stelle keine Literaturdiskussion möglich.

Während für die initiale ossäre Einheilung der kortikale Knochen von entscheidender Bedeutung ist, hat der spongiöse Knochen dennoch eine stabilisierende, unterstützende Wirkung bei der Osseointegration der Implantate und wird durch den Parameter sBIC beschrieben. Bei dem sBIC lag keine statistische Signifikanz im Vergleich der drei Testsysteme vor. Den besten Wert wies der Testkörper SAUH (MW 61,33%; SD 22,23%) auf, gefolgt von dem Vergleichskörper SA1 (MW 56,22%; SD 9,04%) und dem Testkörper SA2 (MW 44,31%; SD 14,16%). Daraus ergibt sich ein Messwertbereich von 44,31 – 61,33%. Dieser Messwertbereich deckt sich mit dem oberen Anteil der im Literaturvergleich erzielten Messwerte für die Gesamt-BIC-Messung (182-184). Das bedeutet, wenn der sBIC mit den, deutlich besseren, Messwerten des kombinierten cBIC verrechnet würde, läge der gedachte Gesamt-BIC der vorliegenden Studie im oberen Bereich, oder sogar oberhalb des Bereiches, der Vergleichsliteratur. Das könnte daran liegen, dass die Vergleichsstudien entweder

eine geringere Fallzahl hatten (182, 184), oder das Implantationsschema mit zwei Implantaten pro Tibia bevorzugt wurde (183). Beide Abweichungen könnten negativen Einfluss auf die Ergebnisse der Vergleichsstudien gehabt haben.

Der BChI ist für das Gesamtbild der implantären Osseointegration unerlässlich. Der cBIC beschreibt schließlich nur die bedeckte Implantatoberfläche, ohne Rücksicht auf die Dicke dieser Schicht zu nehmen. Daher wäre es möglich, dass ein Implantat, z.B. in der kortikalen Zone, überall von Knochen umgeben ist. Dies entspräche einem cBIC von 100% und würde, allein betrachtet, für eine perfekte Einheilung des Implantates sprechen. Wenn aber nun eine besonders erfolgreiche Kontaktosteogenese abläuft, z.B. durch starke Hydrophilie der Implantatoberfläche, kann die Oberfläche vollständig bedeckt sein, während sich im Zwischenraum zu der knöchernen Begrenzung des Implantatbettes kaum Knochen gebildet hat. In diesem Fall könnte daher nicht von perfekter Einheilung gesprochen werden. Dieses Beispiel ist zur Veranschaulichung stark übertrieben, aber in abgeschwächter Form wäre diese Konstellation durchaus denkbar. Um diesen möglichen Fehler zu vermeiden, wurde der BChI als weiteren Parameter hinzugezogen.

In der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse für den BChI bei allen Implantatsystemen sehr gut, sodass der erste Opferungszeitpunkt keine statistisch signifikanten Messergebnisse aufwies. Nichtsdestotrotz stellte der Testkörper SA2 (MW 97,91%; SD 2,86%) das beste Messergebnis, gefolgt von dem Vergleichskörper SA1 (MW 96,17%; SD 3,53%) und dem Testkörper SAUH (MW 84,31%; SD 20,61%). Vergleichsstudien wiesen für den Parameter BChI, bei ultra- und bei nicht ultrahydrophilen Implantatoberflächen, lediglich Werte von 30-60% auf (182, 184). Dabei sollte aber beachtet werden, dass in der vorliegenden Studie immer nur die beste Gewindekammer in der kortikalen Zone ausgemessen wurde. Die Vergleichsstudien maßen hingegen alle Gewindekammern aus und bildeten einen Mittelwert. Daher ist schon vom theoretischen Standpunkt aus zu erwarten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit denen entsprechender Vergleichsstudien gleichwertig sind.

Besonders deutlich wird der Einfluss der ultrahydrophilen Oberfläche des SAUH bei dem Parameter PLF. Der PLF zählt nicht zu den klassischen Parametern und wird daher in vergleichbaren Studien seltener angewandt. Dieser Parameter beschreibt das subperiostale, suprakrestale Knochenwachstum und quantifiziert daher die Verbreiterung der kortikalen Zone im Rahmen der Heilung. Gleichzeitig gibt er Hinweise auf das osseokonduktive Potential einer Oberfläche, indem er einen

vertikalen Knochenwachstum simuliert. Durch die Verbreiterung der kortikalen Zone kann eine erhöhte Stabilität erreicht werden, die wiederum eine verbesserte Heilung zur Folge hätte (163). Es konnte bei dem ersten Opferungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem SAUH (MW 82,76%; SD 10,31%) und dem Vergleichskörper SA1 (MW 36,09%; SD 22,49%), sowie dem anderen Testkörper SA2 (MW 35,14%; SD 6,28%), festgestellt werden ($p=0,025$ bzw. $0,022$).

Im Literaturvergleich konnte eine Studie gefunden werden, die dem Aufbau und Zeitplan der vorliegenden Arbeit ähnelt. Hierbei wurden ebenfalls Implantate mit ultrahydrophilen Oberflächen verwendet, die allerdings nach 10 Tagen niedrigere Werte (MW 17,6%; SD 5,3%) aufwiesen als das hier vorgestellte SAUH Implantat (163). Das könnte einerseits an verschiedenen Messmethoden liegen, aber andererseits auch daran, dass das SAUH Implantat vorteilhaftere Eigenschaften zu diesem frühen Zeitpunkt aufwies. Ein direkter Vergleich der ultrahydrophilen Implantate wäre für die zukünftige Forschung interessant.

Bei dem zweiten Opferungszeitpunkt haben sich die drei Implantatsysteme bei dem Parameter kombinierten cBIC angeglichen, sodass keine statistische signifikante Differenz mehr vorlag. Dennoch wies das SAUH-Implantat (MW 99,18%; SD 1,64%) höhere Werte als der Vergleichskörper SA1 (MW 94,16%; SD 5,50%) und der Testkörper SA2 (MW 94,47%; SD 5,77%) auf. Es sollte hervorgehoben werden, dass der Vergleichskörper SA1 zwischen dem ersten und zweiten Opferungszeitpunkt den größten Zuwachs erhielt und gleichzeitig auch die Standardabweichung stark abgenommen hat.

Im Literaturvergleich ist der Opferungszeitpunkt nach zwei Wochen ein sehr beliebter Zeitpunkt zur Testung früher Knochenheilung. Daher gibt es einige Vergleichsstudien, die ebenfalls cBIC und sBIC separat vermessen haben. Dabei unterliegen die Ergebnisse des cBIC im Literaturvergleich aber hohen Schwankungen, sodass Werte von 20-30% (185), 40-50% (165) und etwa 70% (186) angegeben werden. Diese Werte beziehen sich auf angeraute Implantatoberflächen ohne ultrahydrophile Eigenschaften. Dies bedeutet, dass diese Daten nur mit dem Vergleichskörper SA1 (MW 94,16%; SD 5,50%) und dem Testkörper SA2 (MW 94,47%; SD 5,77%) vergleichbar sind. Wobei sehr deutlich ist, dass die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit besser sind. Für die ultrahydrophile Oberfläche, und damit für den Vergleich zu dem Testkörper SAUH (MW 99,18%; SD 1,64%), lagen die Vergleichswerte bei 40-50% (187). Bei dem Studienvergleich wird ein entscheidender Unterschied auffällig. In allen Vergleichsstudien wurde nur die Gewindeoberfläche vermessen und für den

cBIC verwendet. Bei der vorliegenden Arbeit wurde allerdings auch die Implantatoberfläche oberhalb des obersten Gewindes vermessen, solange es sich in der kortikalen Zone befand. Außerdem wurde bei den Vergleichsstudien mit cBIC Werten von 20-30% und 40-50%, ein anderes Implantationsschema gewählt. Dies bestand in der einen Studie aus 2 Implantaten pro Tibia (185), in einer anderen aus 2 Implantaten pro Tibia plus 1 Implantat pro Femur (187) und in einer weiteren Studie sogar aus 3 Implantaten pro Tibia (165). Diese Implantationsschemata können zu einer Überbelastung mit schlechteren Resultaten geführt haben. Ansonsten waren die Stichproben in allen Studien ähnlich und es wurde bei allen Studien das Kaninchen als Tiermodell verwendet, wobei teilweise der Femur, nicht die Tibia, als Eingriffsort gewählt wurde. Dies kann ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis nehmen (188), wobei der Einfluss eher gering erscheint.

Während bei dem kombinierten cBIC kein Unterschied zwischen den getesteten Implantaten mehr ersichtlich war, verhält sich dies bei dem neuen cBIC anders. Der neue cBIC veranschaulicht erneut eine verbesserte Einheilung der beiden Testimplantate SA2 und SAUH. Der Vergleichskörper SA1 (MW 62,81%; SD 24,68%) weist statistisch signifikant ($p=0,039$) höhere Werte als der Testkörper SA2 (MW 20,02%; SD 6,94%) auf. Auch im Vergleich zu dem Testkörper SAUH (MW 35,74%; SD 24,63%) weist der Vergleichskörper höhere Werte auf. Hier besteht die bereits angesprochene Gefahr der Fehlinterpretation der Ergebnisse. Während bei allen anderen Parametern höhere Prozentwerte besser sind, kann das für den neuen cBIC nicht pauschal geschlussfolgert werden. Die Implantatoberfläche ist in der kortikalen Zone beider Testimplantate fast vollständig bedeckt, sodass der kombinierte cBIC kaum noch zunehmen kann. Dadurch beginnt die Heilung der Kaninchen bereits, den unmineralisierten Knochen in mineralisierten Knochen umzuwandeln, was sich in den abnehmenden Messwerten des neuen cBIC zwischen dem ersten und zweiten Opferungszeitpunkt ausdrückt. Bei dem Vergleichskörper SA1 kann den Ergebnissen entnommen werden, dass die Implantatoberfläche in der kortikalen Zone beim zweiten Opferungszeitpunkt ebenfalls nahezu vollständig bedeckt ist. Das weist darauf hin, dass die Heilung der Kaninchen mit der Bildung des unmineralisierten Knochens beschäftigt war, was sich in den hohen Werten des neuen cBIC widerspiegelt. Da zu dem Parameter neuer cBIC keine Vergleichsliteratur gefunden wurde, ist an dieser Stelle keine Literatordiskussion möglich.

Der sBIC weist auch am zweiten Opferungszeitpunkt im Vergleich der drei Implantatsysteme keine statistische Signifikanz auf. Den höchsten Messwert hat das

Vergleichsimplantat SA1 (MW 79,03%; SD 11,05%), gefolgt von dem Testimplantat SAUH (MW 73,91%; SD 29,36%) und SA2 (MW 61,50%; SD 28,27%).

Der Großteil der Vergleichsliteratur greift auch beim zweiten Opferungszeitpunkt auf die Messung des Gesamt-BICs zurück. Daraus resultierten Messwerte von 30 – 50% (165, 186, 188-191) für die nicht ultrahydrophilen Implantatoberflächen und von 40 – 80% für ultrahydrophile Implantatoberflächen (190, 192, 193). Es lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse des sBIC der vorliegenden Studie im oberen Bereich, oder sogar leicht oberhalb, des Messbereiches aus vergleichbaren Studien liegen. Bei anschließender Verrechnung mit den sehr guten Messwerten des kombinierten cBIC, kann auch hier festgestellt werden, dass die Messergebnisse, der vorliegenden Studie, die Ergebnisse des Literaturvergleiches übertreffen. Eine mögliche Ursache dafür könnten wiederum Implantationsschemata sein, welche eine Überbelastung riskieren (165, 188, 189). Außerdem wurde teilweise für die Messung des spongiösen Bereiches nur mineralisierter Knochen herangezogen (189). In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl der mineralisierte als auch der nicht mineralisierte Knochen in die Messung mit einbezogen. Ansonsten sind die Stichprobe und die Wahl des Tiermodells sehr ähnlich, sodass dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben dürfte.

Abgesehen von der Gesamt-BIC-Messung konnten für den zweiten Opferungszeitpunkte auch Studien gefunden werden, welche den sBIC einzeln vermessen haben. Der Literaturvergleich zeigt für den zweiten Opferungszeitpunkt Messwerte von 10 – 20% (185, 187). Diese liegen deutlich unter den in der vorliegenden Studie erzielten Messwerte, wobei die hohe Standardabweichung des sBIC in dieser Studie beachtet werden sollte, welche die Diskrepanz etwas abmildert. Nichtsdestotrotz lagen auch alle anderen Parameter oberhalb der im Literaturvergleich erzielten Messwerte, weshalb es nicht erstaunlich ist, dass sich dieser Trend auch hier fortsetzt.

Der BChI weist bei dem zweiten Opferungszeitpunkt für die ultrahydrophile Oberfläche des SAUH (MW 94,60%; SD 7,54%) und die nicht ultrahydrophile Oberfläche des SA1 (MW 99,30%; SD 1,21%) und des SA2 (MW 91,19%; SD 14,82%) ähnlich hohe Werte auf. Diese liegen alle weit oberhalb der im Literaturvergleich beschriebenen Werte. Während für die ultrahydrophile Oberfläche nach 2 Wochen Messergebnisse von 30-65% zu finden sind (187, 192, 194), sind für die nicht-ultrahydrophile Oberfläche Messergebnisse von 40-75% zu finden (165, 186, 189, 191). Die Messergebnisse der nicht-ultrahydrophilen Oberfläche sind in der Vergleichsliteratur höher als die der ultrahydrophilen Oberfläche im Zentrum der vorliegenden Studie. Dies kann dadurch

erklärt werden, dass in der vorliegenden Arbeit nur das erfolgreichste Gewinde oder zumindest – wie in manchen Vergleichsstudien – nur die Gewinde in der kortikalen Zone ausgemessen wurden (165, 186). Im Gegensatz dazu wurden in der Literatur bezüglich ultrahydrophiler Implantatoberflächen meist alle Gewindebereiche vermessen, auch im spongiösen Bereich (192, 194). Andere Studien vermaßen sogar nur die mit unmineralisierten Knochen gefüllten Gewindebereiche (187).

Die Ergebnisse des PLF zeigten zwischen den drei Implantatsystemen zum zweiten Opferungszeitpunkt keine statistische Signifikanz. Dennoch stellt sich ein ähnliches Bild wie bei dem ersten Opferungszeitpunkt dar. Das Testimplantat SAUH (MW 66,24%; SD 18,73%) weist deutlich höhere Werte auf als das Vergleichsimplantat SA1 (MW 38,69%; SD 9,79%) und das andere Testimplantat SA2 (MW 32,48%; SD 7,76%). Im Literaturvergleich wurde für den PLF am zweiten Opferungszeitpunkt eine Vergleichsstudie gefunden, welche im direkten Vergleich mit einigen Einschränkungen zu betrachten ist. Einerseits wurde sie an Hunden statt an Kaninchen durchgeführt und andererseits wurde dort der PLF für Dehiszenztyp-Defekte getestet. Zusätzlich wurde zwischen zentralem und lateralem PLF unterschieden. Da die Dehiszenz-Defekte meist zentral lagen, werden nur die lateralen Werte verglichen, um die Vergleichbarkeit nicht noch weiter einzuschränken. Die Werte des lateralen PLF lagen in den Vergleichsstudien bei 23,6% (SD 18,8%) für nicht ultrahydrophile Oberflächen und bei 64,3% (SD 15,7%) für ultrahydrophile Implantatoberflächen (195). Es wurden zwei weitere Studien verglichen, deren Opferungszeitpunkt allerdings drei statt zwei Wochen entsprach. Diese Studien wiesen Mittelwerte von 11,2% (SD 17%) für nicht ultrahydrophile Oberflächen (164) und 46,2% (SD 21,3%) für ultrahydrophile Oberflächen (163) auf. In der vorliegenden Arbeit lag der PLF der nicht ultrahydrophilen Oberflächen des Vergleichsimplantats SA1 (MW 38,69%; SD 9,79%) und des Testimplantats SA2 (MW 32,48%; SD 7,76%) etwas höher als bei den drei Vergleichsstudien. Bei der ultrahydrophilen Implantatoberfläche des SAUH (MW 66,24%; SD 18,73%) entspricht der PLF nahezu dem der Hundevergleichsstudie und liegt etwas höher als bei den Kaninchenvergleichsstudien.

Bei Betrachtung des dritten Opferungszeitpunktes wird deutlich, was die beiden bisherigen Opferungszeitpunkte schon andeuteten. Keiner der getesteten Parameter war im Vergleich zwischen den Gruppen statistisch signifikant erhöht. Dabei lag der kombinierte cBIC sowohl für den Vergleichskörper SA1 (MW 98,05%; SD 3,38%) als auch für die Testkörper SA2 (MW 92,35%; SD 8,00%) und SAUH (MW 97,25%; SD 4,61%) unverändert hoch.

Im Literaturvergleich greifen, auch bei dem dritten Opferungszeitpunkt, die meisten Studien auf die Gesamt-BIC-Messung zurück. Dennoch haben einige Studien die separate Messung vorgenommen, sodass direkte Vergleichswerte für den kombinierten cBIC vorliegen. Dabei konnten für die nicht ultrahydrophile Oberfläche Messwerte von 25 – 70% (185, 186) und für die ultrahydrophile Oberfläche von 40 – 70% (187) beobachtet werden. Während die Maxima von nicht ultrahydrophilen Oberflächen und den ultrahydrophilen Oberflächen im Literaturvergleich gleich waren, fällt eine wesentlich größere Streuung der Ergebnisse bei den nicht ultrahydrophilen Implantatoberflächen auf. Nichtsdestotrotz liegen die Ergebnisse für den kombinierten cBIC, in der vorliegenden Studie, oberhalb der Ergebnisse des Literaturvergleichs.

Bei Betrachtung des neuen cBIC fällt auf, dass sich der Vergleichskörper SA1 (MW 39,44%; SD 6,16%) den beiden Testkörpern angenähert hat. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei allen getesteten Implantaten zu diesem Opferungszeitpunkt der Heilungsverlauf der Kaninchen mit dem Umbau des unmineralisierten Knochens in mineralisierten Knochen abgeschlossen war. Da zu dem Parameter neuer cBIC keine Vergleichsliteratur gefunden wurde, ist an dieser Stelle keine Literaturdiskussion möglich.

Bei dem Parameter sBIC konnte, zu dem dritten Opferungszeitpunkt, das höchste Messergebnis bei dem Vergleichskörper SA1 (MW 82,71%; SD 1,31) beobachtet werden. Danach folgte die Ergebnisse des SAUH (MW 53,51%; SD 10,28%) und des SA2 (MW 46,77%; SD 27,72%). Wie bereits erwähnt liegt hier keine statistische signifikante Differenz zwischen den Gruppen vor.

In vergleichbaren Studien wurden für den Gesamt-BIC von nicht ultrahydrophilen Oberflächen Ergebnisse zwischen 40% und 60% erzielt (189, 194, 196). Bei dem Gesamt-BIC von ultrahydrophilen Implantatoberflächen waren Werte von 60% eher durchschnittlich (194, 197). Der sBIC der, in der vorliegenden Arbeit, getesteten Implantate liegt zwischen 46,77% und 82,71%. Dies entspricht den oberen Anteilen der im Literaturvergleich erzielten Messwertbereiche. Da auch hier noch die Verrechnung mit dem kombinierten cBIC erfolgen würde, kann davon ausgegangen werden, dass sich die in vorliegenden Arbeit getesteten Implantate am oberen Ende der Messwertbereiche der vergleichbaren Studien befinden, oder sogar leicht darüber. Mögliche Gründe für diese leicht verbesserten Ergebnisse wurden bereits ausführlich diskutiert. Auch hier waren die Stichproben in etwa gleich und die Tiermodelle stimmten überein, während die Implantationsschemata abwichen.

Da einige Vergleichsstudien auch eine separate Vermessung des sBIC vornahmen, konnte im Literaturvergleich ein Messwertbereich von 15-25% (185, 187) für den sBIC ausgemacht werden. Die deutlich verbesserten Messergebnisse der vorliegenden Studie, gegenüber der Vergleichsstudien, werden allerdings auch durch die hohe Standardabweichung (bis zu 27,72%) und geringe Stichprobengröße (teilweise n=3) relativiert. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass die Implantate besser eingeeilt sind, da der Trend, tendenziell besser als der Literaturvergleich zu sein, durch alle Parameter und Opferungszeitpunkte beobachtbar ist.

Nach vier Wochen weisen die Ergebnisse des BChI für den Vergleichskörper SA1 (MW 88,62%; SD 4,87%) und SA2 (MW 94,56%; SD 6,50%), als Implantate ohne ultrahydrophile Oberfläche, geringfügig niedrigere Werte auf als der Testkörper SAUH (MW 95,21%; SD 5,74%) für die ultrahydrophile Oberfläche.

Im Literaturvergleich liegen die Messergebnisse für die nicht ultrahydrophilen Oberflächen bei 40-50% (194, 198) und für die ultrahydrophilen Oberflächen bei 50-70% (187, 194). Die Vergleichsstudien haben alle Gewindebereiche ausgemessen und gemittelt, weshalb, in diesem Fall, die nicht ultrahydrophilen Oberflächen wieder schlechtere Werte aufweisen als die ultrahydrophilen Oberflächen. Außerdem ist es dadurch nicht verwunderlich, dass die Messergebnisse der vorliegenden Arbeit, in welcher nur das beste Gewinde ausgemessen wurde, deutlich höher liegen.

In Bezug auf den Parameter PLF haben sich auch hier die Ergebnisse des Vergleichskörpers SA1 (MW 67,11%; SD 21,39%) und des Testkörpers SA2 (MW 42,90%; SD 10,64%), denen des Testkörpers SAUH (MW 71,69%; SD 20,62%), angenähert.

Für den Literaturvergleich des PLF am dritten Opferungszeitpunkt, zeigt eine Studie, die ebenfalls das Kaninchen als Tiermodell verwendete, Werte von 23,7% (SD 21,7%) für nicht ultrahydrophile Implantatoberflächen. Allerdings sind diese Werte gegenüber dem zweiten Opferungszeitpunkt, von drei Wochen, um die Hälfte geringer (163), was auf ein unvorhergesehenes Ereignis in der Studie hindeuten könnte. Außerdem zeigt die oben erwähnte Studie an Hunden, dass der laterale PLF dieser Studie bei 40,6% (SD 28,4%) für nicht ultrahydrophile Oberflächen, und bei 77,4% (SD 3,2%) für ultrahydrophile Oberflächen liegt (195). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen im Vergleich zu der anderen Studie am Kaninchenmodell deutlich höhere Werte auf. Im Vergleich zu der Studie an Hunden ist auffällig, dass die Ergebnisse für die nicht ultrahydrophile Oberfläche des Vergleichsimplantates SA1 (MW 67,11%; SD 21,39%) und des SA2 (MW 42,90%; SD 10,64%) ebenso gute oder leicht verbesserte

Werte aufweisen. Die Ergebnisse der ultrahydrophilen Oberfläche des SAUH (MW 71,69%; SD 20,62) liegen im gleichen Bereich wie die der Studie an Hunden. Natürlich ist die Vergleichbarkeit zu der anderen Kaninchentierstudie wesentlich besser, aber dennoch stimmt die Höhe der Prozentwerte des Parameters PLF besser mit denen der Hundestudie überein.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Literaturvergleich sehr gut abschneiden. Jeder Parameter befindet sich in den oberen Messbereichen der Vergleichsliteratur oder sogar darüber. Den größten Einfluss auf die verschiedenen Ergebnisse haben die verschiedenen Messmethoden, sowie abweichende Tiermodelle. Außerdem ist die chirurgische Insertionstechnik maßgeblich an dem Erfolg der Osseointegration der Implantate beteiligt. Es ist möglich, dass der Operateur in dieser Studie schonender vorgegangen ist als Operateure anderer vergleichbarer Studien. Auch die herstellereinspezifischen Bohrprotokolle scheinen erheblichen Einfluss auf die Einheilung zu haben, selbst wenn die Oberflächeneigenschaften nahezu identisch sind. Als weitere, nicht sicher belegbare Einflussfaktoren, konnten die verschiedenen Implantationsschemata oder Eingriffsorte innerhalb des Kaninchens identifiziert werden. Keinen großen Einfluss dürften hingegen die Stichproben haben, die für alle hier verwendeten Vergleichsstudien ähnlich groß waren.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der ossären Einheilung eines sandgestrahlten, säuregeätzten und ultrahydrophil modifizierten (SAUH) Implantatsystems. Dieses wurde mit zwei „nicht-ultrahydrophilen“, aber ebenfalls sandgestrahlten und säuregeätzten (SA), Implantatsystemen (eines kommerziell (SA1), eines für die Studie hergestellt (SA2)) verglichen.

Die Implantatsysteme wurden randomisiert in 27 Kaninchen implantiert, wobei pro Tibia ein Implantat verwendet wurde. Die Opferung erfolgte nach 1, 2 und 4 Wochen. Anschließend wurden die Proben in Kunststoff eingebettet, nach der Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath aufbereitet und mit Toluidinblau angefärbt. Danach erfolgte die Messung der Parameter „cortical Bone-Implant-Contact“ (cBIC), „spongiös Bone-Implant-Contact“ (sBIC), „Bone-Chamber-Ingrowth“ (BChI) und „Percentage of Linear Bone-Fill“ (PLF).

Es resultierten bei den ersten zwei Opferungszeitpunkten statistisch signifikante Differenzen bei den Parametern kombinierter cBIC und neuer cBIC, welche sich durch die Berücksichtigung von mineralisiertem und nicht mineralisiertem Knochen gegenüber nur nicht mineralisiertem Knochen unterschieden, sowie PLF. Für die Implantate SA2 und SAUH waren die Messwerte des kombinierten cBIC im Vergleich zu Implantat SA1, statistisch signifikant, erhöht. Für den Vergleichskörper SA1 waren die Messwerte des neuen cBIC im Vergleich zu Implantat SA2 ebenfalls, statistisch signifikant, erhöht. Für das Implantat SAUH waren die Messwerte des PLF im Vergleich zu SA1 und SA2, statistisch signifikant, erhöht. Das deutet darauf hin, dass die initiale Knocheneinheilung des sandgestrahlten, säuregeätzten und ultrahydrophile modifizierten Implantates (SAUH), aufgrund der ultrahydrophilen Oberflächeneigenschaften, beschleunigt abläuft. Im Verlauf der ossären Einheilung konnte außerdem beobachtet werden, dass sich die Ergebnisse der beiden anderen Implantatsysteme, wenn auch etwas verzögert, denen des SAUH Implantates annähern. Die gewonnenen Ergebnisse sind, auch im Literaturvergleich, präsentabel. Sie sind jeweils in den oberen Messbereichen der Vergleichsstudien oder sogar leicht darüber einzuordnen.

Zusammenfassend können zwei Erkenntnisse aus dieser Studie geschlussfolgert werden. Als Erstes lässt sich schlussfolgern, dass das neue ultrahydrophile Implantat ebenso erfolgreich einheilt wie das kommerziell erhältliche, sandgestrahlte und säuregeätzte Implantat. Zweitens kann geschlussfolgert werden, dass die sandgestrahlte, säuregeätzte und ultrahydrophil modifizierte Oberfläche bei der

initialen Implantateinheilung erfolgreicher ist als die nicht ultrahydrophil modifizierte Oberfläche. Daher ist die Verwendung von ultrahydrophil modifizierten Implantatoberflächen besonders sinnvoll, wenn eine schnellere Belastung avisiert ist, oder bei Behandlung von kompromittierten Patienten (bspw. vor geplanter Radiatio und/oder Chemotherapie). Für zukünftige Forschung wäre daher ein Vergleich zwischen unterschiedlichen kommerziell verfügbaren, ultrahydrophil modifizierten Implantaten mit dem ultrahydrophilen Testkörper SAUH interessant.

7. Literaturverzeichnis

1. Kämmerer TA, Palarie V, Schiegnitz E, Topalo V, Schröter A, Al-Nawas B, Kämmerer PW. A biphasic calcium phosphate coating for potential drug delivery affects early osseointegration of titanium implants. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(1):61-6.
2. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
3. Ring ME. *Geschichte der Zahnmedizin.* Könenmann Verlag; 1997. p. 17-8.
4. Koeck B, Wagner W. Einleitung. In: Koeck B, Wagner W, editors. *Implantologie: Urban & Schwarzenberg;* 1996. p. 6.
5. Leventhal GS. Titanium, a metal for surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1951;33-A(2):473-4.
6. Brånemark A. Introduction to Osseointegration. In: Branemark A, Zarb G, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1985. p. 15.
7. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;10(6):387-416.
8. Thiele OC, Brom J, Dunsche A, Ehrenfeld M, Federspil P, Frerich B, Hölzle F, Klein M, Kreppel M, Kübler AC, Kübler NR, Kunkel M, Kuttenger J, Lauer G, Mayer B, Mohr C, Neff A, Rasse M, Reich RH, Reinert S, Rothamel D, Sader R, Schliephake H, Schmelzeisen R, Schramm A, Sieg P, Terheyden H, Wiltfang J, Ziegler CM, Mischkowski RA, Zöller JE. The current state of facial prosthetics - A multicenter analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1038-41.
9. Cousley RR, Sandler PJ. Advances in orthodontic anchorage with the use of mini-implant techniques. *Br Dent J.* 2015;218(3):E4.
10. Blomberg S. Introduction to Osseointegration. In: Branemark A, Zarb G, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1985. p. 165-75.
11. Bergman B, Carlsson GE. Clinical long-term study of complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 1985;53(1):56-61.
12. Albrektsson T, Blomberg S, Brånemark A, Carlsson GE. Edentulousness--an oral handicap. Patient reactions to treatment with jawbone-anchored prostheses. *J Oral Rehabil.* 1987;14(6):503-11.
13. Collins DH. Tissue changes in human femurs containing plastic appliances. *Journal of bone and joint surgery.* 1954;36(B):458-67.
14. De Wijs FL, Van Dongen RC, De Lange GL, De Putter C. Front tooth replacement with Tubingen (Frialit) implants. *J Oral Rehabil.* 1994;21(1):11-26.
15. Cholmakow-Bodechtel C, Füßl-Grünig E, Geyer S, Hertrampf K, Hoffmann T, Holtfreter B, Jordan AR, Kocher T, Micheelis W, Nitschke I, Noffz S, Scharf L, Schiffner U, Schützhold S, Stark H, Zimmer S. *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V).* Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV; 2016. 380-2 p.
16. Bechthold DS, Sommer B, Pöttsch O, Burg F. *Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungs-voraus-berechnung.* Berlin: Statistisches Bundesamt; 2019. 24-6 p.
17. Jokstad A, Braegger U, Brunski JB, Carr AB, Naert I, Wennerberg A. Quality of dental implants. *Int Dent J.* 2003;53(6 Suppl 2):409-43.
18. Wagner W. Konstruktionsprinzipien aus chirurgischer Sicht. In: Koeck B, Wagner W, editors. *Implantologie: Urban & Schwarzenberg;* 1996. p. 57.
19. Cohen O, Gabay E, Machtei EE. Primary stability following abutment preparation of one-piece dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(2):375-9.
20. Al-Nawas B, Kämmerer PW, Morbach T, Ophoven F, Wagner W. Retrospective clinical evaluation of an internal tube-in-tube dental implant after 4 years, with special emphasis on peri-implant bone resorption. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(6):1309-16.
21. Valente ML, de Castro DT, Shimano AC, Lepri CP, dos Reis AC. Analysis of the influence of implant shape on primary stability using the correlation of multiple methods. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):1861-6.
22. Richter E-J. Konstruktionsprinzipien aus prothetischer Sicht. In: Koeck B, Wagner W, editors. *Implantologie: Urban & Schwarzenberg;* 1996. p. 78.

23. Premnath K, Sridevi J, Kalavathy N, Nagaranjani P, Sharmila MR. Evaluation of stress distribution in bone of different densities using different implant designs: a three-dimensional finite element analysis. *J Indian Prosthodont Soc.* 2013;13(4):555-9.
24. Linkow LI, Winkler S, Shulman M, Dal Carlo L, Pasqualini ME, Rossi F, Nardone M. A New Look at the Blade Implant. *J Oral Implantol.* 2016;42(4):373-80.
25. Nosouhian S, Rismanchian M, Sabzian R, Shadmehr E, Badrian H, Davoudi A. A Mini-review on the Effect of Mini-implants on Contemporary Orthodontic Science. *J Int Oral Health.* 2015;7(Suppl 1):83-7.
26. Cavusoglu Y, Akça K, Gürbüz R, Cehreli MC. A pilot study of joint stability at the zirconium or titanium abutment/titanium implant interface. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(2):338-43.
27. Schwitalla AD, Abou-Emara M, Zimmermann T, Spintig T, Beuer F, Lackmann J, Müller WD. The applicability of PEEK-based abutment screws. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;63:244-51.
28. Linkevicius T, Vaitelis J. The effect of zirconia or titanium as abutment material on soft peri-implant tissues: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26 Suppl 11:139-47.
29. Schünke M, Schulte E, Wesker K. Prometheus - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem: Georg Thieme Verlag; 2014. 613 p.
30. Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie: Steinkopf Verlag; 2007. 916 p.
31. Welsch U, Kummer W, Deller T. Lehrbuch Histologie. Elsevier GmbH; 2014. p. 699.
32. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3-12.
33. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(52):20764-9.
34. Buckley KA, Fraser WD. Receptor activator for nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin: regulators of bone physiology and immune responses/potential therapeutic agents and biochemical markers. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 6):551-6.
35. Pérez-Sayáns M, Somoza-Martín JM, Barros-Angueira F, Rey JM, García-García A. RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):679-86.
36. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone.* 2013;54(2):258-63.
37. Lim EK, Keem JO, Yun HS, Jung J, Chung BH. Smart nanoprobes for the detection of alkaline phosphatase activity during osteoblast differentiation. *Chem Commun (Camb).* 2015;51(15):3270-2.
38. Cowin SC. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):256-60.
39. van Oers RF, Wang H, Bacabac RG. Osteocyte shape and mechanical loading. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(2):61-6.
40. Cowin SC. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech.* 2007;40 Suppl 1:S105-9.
41. Mullender MG, Huiskes R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. *J Orthop Res.* 1995;13(4):503-12.
42. Indo Y, Takeshita S, Ishii KA, Hoshii T, Aburatani H, Hirao A, Ikeda K. Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2392-9.
43. Quinn JM, Sabokbar A, Athanasou NA. Cells of the mononuclear phagocyte series differentiate into osteoclastic lacunar bone resorbing cells. *J Pathol.* 1996;179(1):106-11.
44. Cappariello A, Maurizi A, Veeriah V, Teti A. The Great Beauty of the osteoclast. *Arch Biochem Biophys.* 2014;558:70-8.
45. Stenbeck G. Formation and function of the ruffled border in osteoclasts. *Semin Cell Dev Biol.* 2002;13(4):285-92.
46. Welsch U, Kummer W, Deller T. Lehrbuch Histologie: Elsevier GmbH; 2014. 699 p.
47. Lemons JE. Hydroxyapatite coatings. *Clin Orthop Relat Res.* 1988(235):220-3.
48. Li X, Li Y, Liao Y, Li J, Zhang L, Hu J. The effect of magnesium-incorporated hydroxyapatite coating on titanium implant fixation in ovariectomized rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):196-202.

49. Singh TP, Singh H, Singh H. Characterization of thermal sprayed hydroxyapatite coatings on some biomedical implant materials. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2014;12(1):48-56.
50. Wolff JH. *Julius Wolff und sein Gesetz der Transformation der Knochen*. Orthopäde. Berlin: Springer Verlag; 1995. p. 378-86.
51. Burr D. Microdamage and bone strength. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 5:S67-72.
52. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-beta signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014;124(2):466-72.
53. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*: Georg Thieme Verlag; 2014. 1024 p.
54. Arnett T. Regulation of bone cell function by acid-base balance. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(2):511-20.
55. Shah KM, Quinn PD, Gartland A, Wilkinson JM. Understanding the tissue effects of tribo-corrosion: uptake, distribution, and speciation of cobalt and chromium in human bone cells. *J Orthop Res*. 2015;33(1):114-21.
56. Mathew MT, Kerwell S, Lundberg HJ, Sukotjo C, Mercuri LG. Tribocorrosion and oral and maxillofacial surgical devices. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(5):396-400.
57. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag; 2014. p. 271-3.
58. Javed F, Ahmed HB, Crespi R, Romanos GE. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interv Med Appl Sci*. 2013;5(4):162-7.
59. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4,641 consecutively placed Branemark dental implants: a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1991;6(2):142-6.
60. Turkyilmaz I, McGlumphy EA. Influence of bone density on implant stability parameters and implant success: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health*. 2008;8:32.
61. Chugh T, Ganeshkar SV, Revankar AV, Jain AK. Quantitative assessment of interradicular bone density in the maxilla and mandible: implications in clinical orthodontics. *Prog Orthod*. 2013;14:38.
62. Schiegnitz E, Kämmerer PW. Systemische Erkrankungen als Risiko für die Implantattherapie. *Quintessenz*. 2012;63.
63. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1937 e1-8.
64. Takamiya AS, Goiato MC, Gennari Filho H. Effect of smoking on the survival of dental implants. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(4):650-3.
65. Isoda K, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Sogo M, Matsushita Y, Koyano K. Relationship between the bone density estimated by cone-beam computed tomography and the primary stability of dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(7):832-6.
66. Lekholm U, Zarb G. Patient Selection and Preparation. In: Branemark A, Zarb G, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1985. p. 199-209.
67. Misch CE. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. *Int J Oral Implantol*. 1990;6(2):23-31.
68. Misch CE, Qu Z, Bidez MW. Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: implications for dental implant treatment planning and surgical placement. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57(6):700-6; discussion 6-8.
69. Truhlar RS, Orenstein IH, Morris HF, Ochi S. Distribution of bone quality in patients receiving endosseous dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(12 Suppl 5):38-45.
70. Solheim E. Osteoinduction by demineralised bone. *Int Orthop*. 1998;22(5):335-42.
71. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(248):283-93.
72. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(248):294-309.
73. Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand*. 1996;67(4):407-17.
74. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10 Suppl 2:S96-101.
75. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont*. 1998;11(5):391-401.

76. Trippel SB. Growth factors as therapeutic agents. *Instr Course Lect.* 1997;46:473-6.
77. Albrektsson T. The healing of autologous bone grafts after varying degrees of surgical trauma. A microscopic and histochemical study in the rabbit. *J Bone Joint Surg Br.* 1980;62(3):403-10.
78. Long M, Rack HJ. Titanium alloys in total joint replacement--a materials science perspective. *Biomaterials.* 1998;19(18):1621-39.
79. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson Å. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100.
80. Dau M, Kämmerer PW. Osseointegration von Implantatmaterialien. *Dent Implantol.* 2014;18(5):338-44.
81. Trisi P, Berardini M, Falco A, Podaliri Vulpiani M. Effect of Implant Thread Geometry on Secondary Stability, Bone Density, and Bone-to-Implant Contact: A Biomechanical and Histological Analysis. *Implant Dent.* 2015;24(4):384-91.
82. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(3):425-31.
83. Al-Nawas B, Brägger U, Meijer HJ, Naert I, Persson R, Perucchi A, Quirynen M, Raghoobar GM, Reichert TE, Romeo E, Santing HJ, Schimmel M, Storelli S, ten Bruggenkate C, Vandekerckhove B, Wagner W, Wismeijer D, Müller F. A double-blind randomized controlled trial (RCT) of Titanium-13Zirconium versus Titanium Grade IV small-diameter bone level implants in edentulous mandibles--results from a 1-year observation period. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(6):896-904.
84. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res.* 1990;1(1):33-40.
85. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(7):772-7.
86. Toyoshima T, Wagner W, Klein MO, Stender E, Wieland M, Al-Nawas B. Primary stability of a hybrid self-tapping implant compared to a cylindrical non-self-tapping implant with respect to drilling protocols in an ex vivo model. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011;13(1):71-8.
87. Martin W, Lewis E, Nicol A. Local risk factors for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:28-38.
88. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):929-35.
89. Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. *J Prosthet Dent.* 1993;69(6):599-604.
90. Pjetursson BE, Zwahlen M, Lang NP. Quality of reporting of clinical studies to assess and compare performance of implant-supported restorations. *J Clin Periodontol.* 2012;39 Suppl 12:139-59.
91. 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):176-96.
92. Schalock PC, Menne T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, Bruze M, Thyssen JP. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis.* 2012;66(1):4-19.
93. Chaturvedi TP. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). *Indian J Dent Res.* 2009;20(1):91-8.
94. Steinemann SG. Metal implants and surface reactions. *Injury.* 1996;27 Suppl 3:SC16-22.
95. Kroll W. The production of ductile titanium. *Journal of The Electrochemical Society.* 1940;78(1):35-47.
96. Clarke EG, Hickman J. An investigation into the correlation between the electrical potentials of metals and their behaviour in biological fluids. *J Bone Joint Surg Br.* 1953;35-B(3):467-73.
97. Elias CN, Fernandes DJ, Resende CR, Roestel J. Mechanical properties, surface morphology and stability of a modified commercially pure high strength titanium alloy for dental implants. *Dent Mater.* 2015;31(2):e1-e13.
98. Revilla León M, Klemm IM, García-Arranz J, Özcan M. 3D Metal Printing - Additive Manufacturing Technologies for Frameworks of Implant-Borne Fixed Dental Prosthesis. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2017;25(3):143-7.

99. Lin WS, Starr TL, Harris BT, Zandinejad A, Morton D. Additive manufacturing technology (direct metal laser sintering) as a novel approach to fabricate functionally graded titanium implants: preliminary investigation of fabrication parameters. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):1490-5.
100. Imai K, Nakamura M. In vitro embryotoxicity testing of metals for dental use by differentiation of embryonic stem cell test. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006;46(1):34-8.
101. Bencharit S, Byrd WC, Altarawneh S, Hosseini B, Leong A, Reside G, Morelli T, Offenbacher S. Development and applications of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(6):817-26.
102. Shapira L, Klinger A, Tadir A, Wilensky A, Halabi A. Effect of a niobium-containing titanium alloy on osteoblast behavior in culture. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(6):578-82.
103. Assal PA. The osseointegration of zirconia dental implants. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013;123(7-8):644-54.
104. Beger B, Goetz H, Morlock M, Schiegnitz E, Al-Nawas B. In vitro surface characteristics and impurity analysis of five different commercially available dental zirconia implants. *Int J Implant Dent*. 2018;4(1):13.
105. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res*. 2000;11(6):530-9.
106. Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, Giavaresi G, Ottani V. Biological fixation of endosseous implants. *Micron*. 2005;36(7-8):665-71.
107. Hankenson KD, Zimmerman G, Marcucio R. Biological perspectives of delayed fracture healing. *Injury*. 2014;45 Suppl 2:S8-S15.
108. Eriksson RA, Albrektsson T, Magnusson B. Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1984;18(3):261-8.
109. Kolar P, Gaber T, Perka C, Duda GN, Buttgerit F. Human early fracture hematoma is characterized by inflammation and hypoxia. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):3118-26.
110. Eriksson C, Nygren H, Ohlson K. Implantation of hydrophilic and hydrophobic titanium discs in rat tibia: cellular reactions on the surfaces during the first 3 weeks in bone. *Biomaterials*. 2004;25(19):4759-66.
111. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18(1):93-103.
112. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75-81.
113. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932-49.
114. Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T. Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *J Periodontol*. 2000;71(2):287-98.
115. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(4):349-56.
116. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan BD. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A*. 2005;74(1):49-58.
117. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, Kloss F, Gröbe A, Heiland M, Ebker T. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6285620.
118. Wennerberg A, Galli S, Albrektsson T. Current knowledge about the hydrophilic and nanostructured SLActive surface. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2011;3:59-67.
119. Morra M, Cassinelli C, Torre E, Iviglia G. Permanent wettability of a novel, nanoengineered, clinically available, hyaluronan-coated dental implant. *Clin Exp Dent Res*. 2018;4(5):196-205.
120. Jennissen HP. Ultra-hydrophilic transition metals as histophilic biomaterials. *Macromol Symp*. 2005;225:43-69.
121. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738-46.
122. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):251-62.

123. Cornelini R, Artese L, Rubini C, Fioroni M, Ferrero G, Santinelli A, Piattelli A. Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(3):389-93.
124. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(3):222-6.
125. Turner CH. Functional determinants of bone structure: beyond Wolff's law of bone transformation. *Bone*. 1992;13(6):403-9.
126. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res*. 1998;40(1):1-11.
127. Naves MM, Menezes HH, Magalhães D, Ferreira JA, Ribeiro SF, de Mello JD, Costa HL. Effect of Macrogeometry on the Surface Topography of Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(4):789-99.
128. Aleo E, Varvara G, Scarano A, Sinjari B, Murmura G. Comparison of the primary stabilities of conical and cylindrical endosseous dental implants: an in-vitro study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(1):89-96.
129. Misch CE. Implant Body Size: A Biomechanical and Esthetic Rationale. In: Misch CE, editor. *Contemporary Implant Dentistry*; Mosby Elsevier; 2008.
130. Winter W, Möhrle S, Holst S, Karl M. Parameters of implant stability measurements based on resonance frequency and damping capacity: a comparative finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(3):532-9.
131. Möhlhenrich SC, Heussen N, Elvers D, Steiner T, Hölzle F, Modabber A. Compensating for poor primary implant stability in different bone densities by varying implant geometry: a laboratory study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1514-20.
132. Gonzalez-García R, Monje F, Moreno-García C. Predictability of the resonance frequency analysis in the survival of dental implants placed in the anterior non-atrophied edentulous mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(5):e664-9.
133. Geng JP, Xu DW, Tan KB, Liu GR. Finite element analysis of an osseointegrated stepped screw dental implant. *J Oral Implantol*. 2004;30(4):223-33.
134. Abuhussein H, Pagni G, Rebaudi A, Wang HL. The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(2):129-36.
135. Muktar AK, Gangaiah M, Chrcanovic BR, Chowdhary R. Evaluation of the effect of self-cutting and nonself-cutting thread designed implant with different thread depth on variable insertion torques: An histomorphometric analysis in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(4):507-14.
136. Steigenga J, Al-Shammari K, Misch C, Nociti FH, Jr., Wang HL. Effects of implant thread geometry on percentage of osseointegration and resistance to reverse torque in the tibia of rabbits. *J Periodontol*. 2004;75(9):1233-41.
137. Chun HJ, Cheong SY, Han JH, Heo SJ, Chung JP, Rhyu IC, Choi YC, Baik HK, Ku Y, Kim MH. Evaluation of design parameters of osseointegrated dental implants using finite element analysis. *J Oral Rehabil*. 2002;29(6):565-74.
138. Wu SW, Lee CC, Fu PY, Lin SC. The effects of flute shape and thread profile on the insertion torque and primary stability of dental implants. *Med Eng Phys*. 2012;34(7):797-805.
139. Pattanaik B, Pawar S, Pattanaik S. Biocompatible implant surface treatments. *Indian J Dent Res*. 2012;23(3):398-406.
140. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(4):381-92.
141. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*. 1991;25(7):889-902.
142. Mustafa K, Wennerberg A, Wroblewski J, Hultenby K, Lopez BS, Arvidson K. Determining optimal surface roughness of TiO₂ blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(5):515-25.
143. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007;23(7):844-54.

144. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 2000;84(5):522-34.
145. Park JM, Koak JY, Jang JH, Han CH, Kim SK, Heo SJ. Osseointegration of anodized titanium implants coated with fibroblast growth factor-fibronectin (FGF-FN) fusion protein. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(6):859-66.
146. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int.* 2015;2015:791725.
147. Reising A, Yao C, Storey D, Webster TJ. Greater osteoblast long-term functions on ionic plasma deposited nanostructured orthopedic implant coatings. *J Biomed Mater Res A.* 2008;87(1):78-83.
148. Wang XJ, Liu HY, Ren X, Sun HY, Zhu LY, Ying XX, Hu SH, Qiu ZW, Wang LP, Wang XF, Ma GW. Effects of fluoride-ion-implanted titanium surface on the cytocompatibility in vitro and osseointegration in vivo for dental implant applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;136:752-60.
149. Meirelles L, Uzumaki ET, Lima JH, Muller CA, Albrektsson T, Wennerberg A, Lambert CS. A novel technique for tailored surface modification of dental implants - a step wise approach based on plasma immersion ion implantation. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(4):461-7.
150. Citeau A, Guicheux J, Vinatier C, Layrolle P, Nguyen TP, Pilet P, Daculsi G. In vitro biological effects of titanium rough surface obtained by calcium phosphate grid blasting. *Biomaterials.* 2005;26(2):157-65.
151. Ivanoff CJ, Hallgren C, Widmark G, Sennerby L, Wennerberg A. Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(2):128-34.
152. Kim H, Choi SH, Ryu JJ, Koh SY, Park JH, Lee IS. The biocompatibility of SLA-treated titanium implants. *Biomed Mater.* 2008;3(2):025011.
153. Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Röser K, Wennerberg A, Albrektsson T. Oxidized implants and their influence on the bone response. *J Mater Sci Mater Med.* 2001;12(10-12):1025-31.
154. Pypen CM, Plenk H, Jr., Ebel MF, Svagera R, Wernisch J. Characterization of microblasted and reactive ion etched surfaces on the commercially pure metals niobium, tantalum and titanium. *J Mater Sci Mater Med.* 1997;8(12):781-4.
155. Gaggl A, Schultes G, Müller WD, Kärcher H. Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implant surfaces--a comparative study. *Biomaterials.* 2000;21(10):1067-73.
156. Lindström J, Brånemark PI, Albrektsson T. Mandibular reconstruction using the preformed autologous bone graft. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981;15(1):29-38.
157. Jacob CH, Berry JT. A study of the bone machining process--drilling. *J Biomech.* 1976;343-9.
158. Cochran DL, Morton D, Weber HP. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols for endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 Suppl:109-13.
159. Sanz-Sánchez I, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. Clinical efficacy of immediate implant loading protocols compared to conventional loading depending on the type of the restoration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(8):964-82.
160. Esenwein SA, Esenwein S, Herr G, Muhr G, Küswetter W, Hartwig CH. [Osteogenetic activity of BMP-3-coated titanium specimens of different surface texture at the orthotopic implant bed of giant rabbits]. *Chirurg.* 2001;72(11):1360-8.
161. Kusumoto Y, Tachikawa N, Munakata M, Miyahara T, Kasugai S. Lateral Bone Window Closing Technique with Poly-L-Lactic Acid (PLLA) Membrane in the Augmentation of the Maxillary Sinus without Grafting Material: Evaluation of Bone Healing in a Rabbit Model. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(2):261-9.
162. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater.* 2007;13:1-10.
163. Kämmerer PW, Palarie V, Schiegnitz E, Hagmann S, Alshihri A, Al-Nawas B. Vertical osteoconductivity and early bone formation of titanium-zirconium and titanium implants in a subperiosteal rabbit animal model. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(7):774-80.
164. Schiegnitz E, Palarie V, Nacu V, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Vertical osteoconductive characteristics of titanium implants with calcium-phosphate-coated surfaces - a pilot study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(2):194-201.

165. Cheng Z, Zhang F, He F, Zhang L, Guo C, Zhao S, Yang G. Osseointegration of titanium implants with a roughened surface containing hydride ion in a rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(1):e5-12.
166. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod.* 1984;86(2):95-111.
167. Kämmerer PW, Lehnert M, Al-Nawas B, Kumar VV, Hagmann S, Alshihri A, Frerich B, Veith M. Osseoconductivity of a Specific Streptavidin-Biotin-Fibronectin Surface Coating of Biotinylated Titanium Implants - A Rabbit Animal Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 2:e601-12.
168. Cohen O, Ormianer Z, Tal H, Rothamel D, Weinreb M, Moses O. Differences in crestal bone-to-implant contact following an under-drilling compared to an over-drilling protocol. A study in the rabbit tibia. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2475-80.
169. Scarano A, Perrotti V, Artese L, Degidi M, Degidi D, Piattelli A, Iezzi G. Blood vessels are concentrated within the implant surface concavities: a histologic study in rabbit tibia. *Odontology.* 2014;102(2):259-66.
170. Yasutake M, Kuroshima S, Ishimoto T, Nakano T, Sawase T. Influence of Implant Neck Design on Bone Formation Under Mechanical Repetitive Loading: Histomorphometric and Microcomputed Tomographic Studies in Rabbit Tibiae. *Implant Dent.* 2016;25(2):171-8.
171. De Marco TJ, Paine S. Mandibular dimensional change. *J Prosthet Dent.* 1974;31(5):482-5.
172. Ott S, Haemisch A, Böhme H, Busch M, Dimigen J, Gerold S, Lübke R, Spekl K, Tsai PP, Dammann P. Tiergerechte Haltung von: Versuchskaninchen. In: *Versuchstierkunde GF, Tierschutz TVF*, editors. 2010. p. 2-10.
173. Azzawi ZGM, Hamad TI, Kadhim SA, Naji GA. Osseointegration evaluation of laser-deposited titanium dioxide nanoparticles on commercially pure titanium dental implants. *J Mater Sci Mater Med.* 2018;29(7):96.
174. Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(4):351-61; discussion 62.
175. Park SH, Park KS, Cho SA. Comparison of removal torques of SLActive(R) implant and blasted, laser-treated titanium implant in rabbit tibia bone healed with concentrated growth factor application. *J Adv Prosthodont.* 2016;8(2):110-5.
176. Wennerberg A, Jimbo R, Stubinger S, Obrecht M, Dard M, Berner S. Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(9):1041-50.
177. Öncü E, Bayram B, Kantarci A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):e601-7.
178. Slaets E, Naert I, Carmeliet G, Duyck J. Early cortical bone healing around loaded titanium implants: a histological study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(2):126-34.
179. Liu H, Zhu R, Liu C, Ma R, Wang L, Chen B, Li L, Niu J, Zhao D, Mo F, Fu M, Brömme D, Zhang D, Gao S. Evaluation of Decalcification Techniques for Rat Femurs Using HE and Immunohistochemical Staining. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9050754.
180. Kunert-Keil C, Richter H, Zeidler-Rentzsch I, Bleeker I, Gredes T. Histological comparison between laser microtome sections and ground specimens of implant-containing tissues. *Ann Anat.* 2019;222:153-7.
181. Lang G. *Verarbeitung von hartem Gewebe. Histotechnik Praxislehrbuch für biomedizinische Analytik.* 2. Auflage: Springer Verlag; 2013. p. 90-1.
182. Hong YS, Kim MJ, Han JS, Yeo IS. Effects of hydrophilicity and fluoride surface modifications to titanium dental implants on early osseointegration: an in vivo study. *Implant Dent.* 2014;23(5):529-33.
183. Kfoury Fde A, Duailibi MT, Bretos JL, Carvalho AB, Pallos D, Duailibi SE. Piezoelectric osteotomy for the placement of titanium implants in rabbits: histomorphometry study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(10):1182-8.
184. Burgos PM, Rasmusson L, Meirelles L, Sennerby L. Early bone tissue responses to turned and oxidized implants in the rabbit tibia. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008;10(3):181-90.
185. Soto-Peñaloza D, Caneva M, Viña-Almunia J, Martín-de-Llano JJ, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Bone-Healing Pattern on the Surface of Titanium Implants at Cortical and Marrow

Compartments in Two Topographic Sites: an Experimental Study in Rabbits. *Materials* (Basel). 2018;12(1).

186. Yang GL, He FM, Yang XF, Wang XX, Zhao SF. Bone responses to titanium implants surface-roughened by sandblasted and double etched treatments in a rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(4):516-24.

187. Jimbo R, Naito Y, Galli S, Berner S, Dard M, Wennerberg A. Biomechanical and Histomorphometrical Evaluation of TiZr Alloy Implants: An in vivo Study in the Rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 2:e670-8.

188. Fontana F, Rocchietta I, Addis A, Schupbach P, Zanotti G, Simion M. Effects of a calcium phosphate coating on the osseointegration of endosseous implants in a rabbit model. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(7):760-6.

189. Gurzawska K, Dirscherl K, Jørgensen B, Berglundh T, Jørgensen NR, Gotfredsen K. Pectin nanocoating of titanium implant surfaces - an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(3):298-307.

190. Jimbo R, Ono D, Hirakawa Y, Odatsu T, Tanaka T, Sawase T. Accelerated photo-induced hydrophilicity promotes osseointegration: an animal study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011;13(1):79-85.

191. Freitas GP, Lopes HB, Martins-Neto EC, de Oliveira PT, Beloti MM, Rosa AL. Effect of Surface Nanotopography on Bone Response to Titanium Implant. *J Oral Implantol*. 2016;42(3):240-7.

192. Park JW, Kwon TG, Suh JY. The relative effect of surface strontium chemistry and super-hydrophilicity on the early osseointegration of moderately rough titanium surface in the rabbit femur. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(6):706-9.

193. Offermanns V, Andersen OZ, Sillassen M, Almtoft KP, Andersen IH, Kloss F, Foss M. A comparative in vivo study of strontium-functionalized and SLActive implant surfaces in early bone healing. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2189-97.

194. Sartoretto SC, Alves AT, Resende RF, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):279-87.

195. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Herten M, Wieland M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at non-submerged and submerged chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2008;35(1):64-75.

196. Gehrke SA, Maté Sánchez de Val JE, Fernández Domínguez M, de Aza Moya PN, Gómez Moreno G, Calvo Guirado JL. Effects on the osseointegration of titanium implants incorporating calcium-magnesium: a resonance frequency and histomorphometric analysis in rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(7):785-91.

197. Scarano A, Piattelli A, Quaranta A, Lorusso F. Bone Response to Two Dental Implants with Different Sandblasted/Acid-Etched Implant Surfaces: A Histological and Histomorphometrical Study in Rabbits. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8724951.

198. Gottlander M, Johansson CB, Albrektsson T. Short- and long-term animal studies with a plasma-sprayed calcium phosphate-coated implant. *Clin Oral Implants Res*. 1997;8(5):345-51.

8. Danksagung

Meinem Doktorvater gilt mein besonderer Dank. Durch seine Idee wurde diese Arbeit angeregt, die Versuche und Abläufe geplant und mein Vorhaben bis zum Abschluss hervorragend unterstützt und betreut.

Außerdem danke ich der Firma Logon OMF GmbH, dass sie die Doktorarbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Team in der Moldova Dental School für die Durchführung der Tierversuche.

Mein Dank gilt auch den Laboratorien der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz für die Anfertigung der histologischen Schnitte.

Ich bedanke mich auch bei meiner Freundin, meinem Bruder und meinen Freunden für die Unterstützung während meiner Promotion, aber auch für die nötige Ablenkung in den letzten Jahren.

Nicht zuletzt möchte ich besonders meinen Eltern danken, die nicht nur meine Ausbildung ermöglicht haben, sondern diese auch, wie auch die Dissertation, mit Interesse verfolgt und unterstützt haben.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Name	Christopher Holfeld
geboren	09.06.1995 in Düsseldorf
	Ledig

Schulbildung & Akademische Laufbahn

Seit März 2018	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische Operationen Universitätsmedizin Mainz Experimentelle Doktorarbeit Thema: <i>Ossäres Einheilverhalten eines neuen, säuregeätzten, sandgestrahlten und ultrahydrophilen Implantatsystems – eine in-vivo-Vergleichsstudie</i>
November 2019	Approbation als Zahnarzt
10.2014 –11.2019	Studium der Zahnmedizin Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
2013	Mataré-Gymnasium, Meerbusch Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufliche Qualifikation

Seit Januar 2020	Assistenz Zahnarzt in der Praxis Dr. Holfeld & Kollegen Zahnarztpraxis Kaarst
10.2018 – 04.2019	Chirurgischer Notdiensthelfer in der Zahn-, Mund- & Kieferklinik der Universitätsmedizin Mainz

Kenntnisse

EDV-Kenntnisse	Visident Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint) Image J
Sprachen	Deutsch (Muttersprache) Englisch (fließend in Wort und Schrift) Französisch (Grundkenntnisse) Latein (Latinum)

Persönliche Interessen

Sport	Tennis (Spieler & Trainer), Fitness, Ski
Klavier	Mozart, Debussy, Einaudi
Sonstiges	Reisen, Fotografie

Mainz, 15.10.2020
Christopher Holfeld