

**Aus der Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. J. Becker

**Frühreaktion des Hart- und Weichgewebes nach Insertion transmukosal
einheilender, chemisch modifizierter, sandgestrahlter und säuregeätzter (SLA)
Titanimplantate. Eine immunhistochemische und histomorphometrische Studie
im Hund.**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Ilja Mihatovic

2009

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

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

Dekan

Referent: Privatdozent Dr. med. dent. Frank Schwarz

Koreferent: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Handschel

Meinen Eltern gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

AJE	apikale Extension des Saumepithels
BTB	Übergang des enossalen zum transmukosalen Anteil des Implantates
CBI	höchster coronaler Knochen-Implantat-Kontakt
IC	Implantatschulter
MG	Masson-Goldner
modSLA	sandgestrahlt, säuregeätzt und hydrophil
OC	Osteocalcin
OK	Oberkiefer
P	Signifikanzniveau
PM	marginaler Abschnitt der periimplantären Mukosa
SLA	sandgestrahlt und säuregeätzt
TG	Transglutaminase
TPS	Titan plasmabeschichtet
UK	Unterkiefer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Allgemeine Grundlagen.....	6
1.1.1	Definition Implantat.....	6
1.1.2	Überblick.....	6
1.2	Einteilung der Implantate	9
1.2.1	Bedeckung	10
1.2.2	Lage des Implantates	10
1.2.3	Implantatform	10
1.2.4	Implantatzeitpunkt	11
1.2.5	Einheilmodus.....	11
1.3	Material.....	12
1.4	Osseointegration des enossalen Implantatkörpers.....	13
1.4.1	Definition	13
1.4.2	Knochen-Implantat-Kontakt.....	13
1.4.3	Makroretention	14
1.4.4	Mikroretention	15
1.5	Weichgewebeintegration.....	18
1.5.1	Das periimplantäre Gewebe um osseointegrierte Implantate.....	18
1.5.1.1	Epithel	18
1.5.1.2	Bindegewebe	19
1.5.1.3	Keimflora.....	20
1.5.2	Mukositis	20
1.5.3	Periimplantitis.....	21
1.6	Einfluss der Implantatoberfläche	22
1.6.1	Ultrahydrophilizität der Implantatoberfläche.....	22
1.7	Zielsetzung	26
1.8	Hypothese.....	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Der Hund als Tiermodell	27
2.2	In der Studie verwendete Hunde.....	28
2.3	Studiendesign	28
2.4	Implantate	28
2.5	Versuchsablauf und Chirurgisches Vorgehen	32
2.6	Intubationsnarkose.....	32
2.7	Chirurgisches Vorgehen.....	32
2.8	Probenaufbereitung	35
2.9	Hartgewebshistologie.....	35
2.10	Masson-Goldner-Färbung	36
2.11	Histomorphometrische Analyse.....	37
2.12	Immunhistochemische Markierung.....	39
2.13	Statistische Analyse.....	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Ergebnisse pro Tag.....	43

3.1.1	1. Tag.....	43
3.1.2	4. Tag.....	47
3.1.3	7. Tag.....	55
3.1.4	14. Tag.....	59
3.1.5	28. Tag.....	63
4	Diskussion	72
5	Zusammenfassung	87
6	Summary	88
7	Literaturverzeichnis.....	89
8	Abbildungsverzeichnis	102
9	Tabellenverzeichnis	106
10	Lebenslauf.....	108
11	Danksagung	109
12	Anhang	110

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen

1.1.1 Definition Implantat

Ein Implantat ist ein Fremdkörper nicht-menschlicher Herkunft, der einem Patienten eingesetzt wird und permanent oder für einen längeren Zeitraum im Körper verbleiben soll. Dabei unterscheidet man häufig nach medizinischen, plastischen und funktionellen Implantaten.

Unter Implantologie in der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde versteht man das Einbringen von alloplastischem oder xenogenem Material, um eine prothetische oder epithetische Versorgung zu schaffen oder die Rehabilitation funktionell und ästhetisch zu verbessern sowie den physiologischen Prozessen wie Resorption oder Funktionsreduktion entgegenzuwirken und so den Strukturerhalt zu fördern.

1.1.2 Überblick

Seit vielen Jahren werden zahnärztliche Implantate zum Ersatz fehlender Zähne eingesetzt und haben sich als erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit in der modernen Zahnheilkunde profiliert (Buser und Belser 1998). Gründe für den Verlust der zu ersetzenden Zähne können Trauma, kariöse Zerstörung, parodontale Erkrankungen oder primäre Nichtanlage sein.

Seit der Beschreibung der Osseointegration durch Brånemark et al. (1969) und Schroeder et al. (1976) und des Nachweises der Anwendbarkeit durch Adell et al. (1981) über einen Zeitraum von 1965- 1980 kann mittlerweile auf eine vierzigjährige Erfahrung mit enossalen Dentalimplantaten zurückgeblickt werden. Dies beweisen vielversprechende Studienergebnisse wie zum Beispiel die einer Langzeit-Verlaufsstudie mit Brånemark-Implantaten im zahnlosen Kiefer, welche ergab, dass mehr als 95% der gesetzten Implantate nach 10 Jahren und über 92% nach 15 Jahren noch in Funktion sind (Adell et al. 1990). Nach einer retrospektiven Studie über die Implantatsysteme der fünf größten Hersteller liegen die Fehlerraten innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von drei Jahren unter 4% und zum Teil noch deutlich darunter (Albrektsson und Wennerberg 2004b).

Dank der progressiven Forschung wird das Indikationsspektrum der Implantologie immer größer. Gegenstand der heutigen implantologisch- prothetischen Indikationsüberlegungen sind nicht mehr nur die Rekonstruktion, das heißt die Wiederherstellung der Funktion, sondern auch neue Gesichtspunkte wie die Prävention im Rahmen einer Funktions- und Strukturerhaltung der restlichen Zähne, sowie der knöchernen Strukturen. Diese präventiven

und therapeutischen Auswirkungen einer implantologisch- prothetischen Therapie als Sekundär- oder Tertiärprävention erweitern das Indikationsspektrum der modernen Implantologie ungemein.

Nach Wahlmann und Wagner (2000) gelten in der modernen Implantologie bei der Indikationsstellung folgende Zielkriterien:

- Verbesserung der Voraussetzungen für die prothetische (epithetische), d. h. kaufunktionelle Wiederherstellung
- Prophylaktische Funktionserhaltung durch Verminderung der Resorptionsprozesse (Strukturerhalt)
- Schonung der gesunden Zahnschubstanz bei der Versorgung mit einem Einzelimplantat
- Vermeidung einer konventionellen prothetischen Versorgung

Aufgrund des steigenden Anteils oraler Implantologie in der Zahnarztpraxis steigt die Zahl der sich auf dem Markt befindlichen Implantattypen kontinuierlich. Mittlerweile schätzt man, dass der Markt über 2000 (Jokstad et al. 2003) Implantattypen anbietet, welche sich in Funktion, Form, Größe, Material und Oberflächenbeschaffenheit unterscheiden. Grundbaustein für einen erfolgreichen Einsatz dentaler Implantate ist natürlich eine möglichst lange Lebensdauer. Die Grundvoraussetzung für eine gute Haltbarkeit basiert vor allem auf der von Brånemark definierten Osseointegration, dem direkten, strukturellen und funktionellen Verbund zwischen der Oberfläche des Implantats und lebendigem Knochen (Brånemark et al. 1969).

Albrektson et al. (1981) gaben folgende Faktoren an, welche die Osseointegration beeinflussen:

- Implantatmaterial (Art der Zusammensetzung)
- Implantatdesign (Makrodesign)
- Oberflächenqualität (Mikrodesign)
- Knochendichte (Hostqualität)
- Chirurgisches Vorgehen (Planung und Fertigkeit)
- Biomechanische Belastungen (Hostbeanspruchung)

Bezüglich des Implantatmaterials ist ein ausreichend fester, korrosionsbeständiger und biokompatibler Werkstoff ideal. Biologisch wünschenswert wäre ein Implantatmaterial, das eine Knochenapposition und die Ausbildung eines funktionstüchtigen Zellattachments für einen bakteriendichten Verschluss an der Implantatschulter ermöglicht.

Seine Makro- und Mikrostruktur sollen es möglich machen, dem Implantat einen soliden Halt nach Insertion, die sogenannte Primärstabilität, zu verleihen und die Verbindung mit dem ortständigen Knochen zu fördern.

Aus der Sicht des Behandlers sollte der Implantatgrundstoff gut zu handhaben und eine effiziente Kühlung möglich sein. Aufgrund der extremen Hitzeempfindlichkeit von Knochen ist schon bei Überhitzung von 47 Grad Celsius über einen Zeitraum von einer Minute mit einer Schädigung und Verzögerung der Knochenregeneration im Knochenlager zu rechnen (Eriksson und Albrektsson 1983). Daher ist ein optimaler Behandlungsablauf zugunsten einer schnellen Regeneration zu unterstützen.

Des Weiteren spielt die Knochenqualität eine wichtige Rolle für die knöcherne Integration des Implantats. Die individuelle Biologie des Knochens sowie Form und Funktion des Skeletts sind wichtig (Sommerfeldt und Rubin 2001). Außerdem sind die knochenbildenden Faktoren (Lind und Büniger 2001) die eine Osseointegration oder eine Osseokonduktion ermöglichen von großer Bedeutung (Albrektsson und Johansson 2001, Keller 1999). Die Knochendichte bestimmt die Dimensionen des Implantats und die benötigte Oberflächenbeschaffenheit.

Häufige Ursachen von Misserfolgen sind eine insuffiziente Knochen- sowie Weichgewebsintegration. Eine Frühbelastung von Implantaten kann zu einer Weichgewebsinkapselung führen (Uhthoff 1973). Für Dentalimplantate wurde früher eine Einheilperiode vor der Belastung von 3- 4 Monaten empfohlen (Albrektsson et al. 1981). Jedoch konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass auch eine unmittelbare Belastung möglich ist (Degidi et al. 2005, Glauser et al. 2005, Quinlan et al. 2005).

Gerade das Thema Implantatoberfläche beschäftigt in den letzten Jahren besonders die Wissenschaft, die sich in der Erforschung der Rolle der Oberflächenbeschaffenheit im Hinblick auf die Langlebigkeit des Implantates bemüht.

Die Erkenntnis der bedeutenden Rolle der Implantatoberfläche bei der Osseointegration bezüglich Verbundqualität, Qualität und Integrationsgeschwindigkeit wurde bereits in den letzten Jahren gewonnen und wird weiterhin optimiert.

Ein sehr aktueller Forschungsbereich ist jedoch auch die Weichgewebsintegration. Die steigende Anzahl inserierter Implantate und eine Prävalenz periimplantärer Infektionen von 5-10% zeigt die Notwendigkeit, die Ursachen zu hinterfragen. Der bakteriedichte Verschluss im Übergangsbereich zwischen Implantat und Mundhöhle stellt einen essenziellen Faktor bei der periimplantären Entzündungsfreiheit und damit der Lebensdauer des Implantates dar. Gegenüber dem natürlichen Zahn mit seinem Halteapparat und seinem ortständigen Immunsystem, welches in der Lage ist, bakterielle Angriffe abzuwehren, zeigt

das Implantat mit dem umgebenden Weichgewebe nur eine schwache Abwehrreaktion, so dass dort eine bakterielle Besiedlung zu einer sehr progressiven Entzündung und folglich zum Verlust desselben führen kann.

Daher muss die Motivation darin bestehen, einen weitgehend bakteriendichten Verschluss zur Mundhöhle im Bereich des periimplantären Weichgewebes zu ermöglichen. Dabei konzentriert sich die Forschung vor allem auf den Einfluss verschiedener Modifikationen der Oberflächenmorphologie des Implantates auf die Anlagerung des Weichgewebes.

1.2 Einteilung der Implantate

Die progressive Entwicklung der Zahnmedizin mit ihrem raschen Wandel und ständigen Modifikationen hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Vielfalt verschiedener Implantattypen geführt (Ehrl 1993), die sich in ihrer Form, ihrem Insertionsmodus, ihrer Funktion sowie den verwendeten Materialien unterscheiden. Folgende Tabelle soll einen Überblick ermöglichen:

Bedeckung	<ul style="list-style-type: none"> - offene Implantate - geschlossene Implantate
Lage des Implantates	<ul style="list-style-type: none"> - submukös - subperiostal - enossal
Implantatmaterial	<ul style="list-style-type: none"> - Metall (Titan) - Keramik - Kombinationen
Implantatform	<ul style="list-style-type: none"> - pfostenförmig (Zylinder/ Schraube) - Extension (Blätter/ Disk)
Implantatzeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> - Sofortimplantation (unmittelbar/ verzögert) - Spätimplantation
Einheilungsmodus	<ul style="list-style-type: none"> - einphasig - zweiphasig

1.2.1 Bedeckung

Man unterscheidet Implantate nach ihrer Bedeckung in geschlossene und offene Implantate. Die Gruppe der geschlossenen Implantate beinhaltet transdentale Implantate, welche in den Wurzelkanal eingebracht werden und den Zahn über die Wurzelspitze hinaus im Knochen fixieren sowie Implantate zur Alveolarfortsatzerrhöhung, welche eine bessere prothetische Versorgung ermöglichen.

Offene Implantate werden in das Gewebe eingebracht und ragen durch die Mundschleimhaut in die Mundhöhle. Mittels dieser Implantate entsteht die Möglichkeit Zahnersatz an ihnen zu befestigen oder sie im Rahmen einer kieferorthopädischen Behandlung als Verankerung des Behandlungsmittels einzusetzen.

1.2.2 Lage des Implantates

Offene Implantate werden abhängig von ihrem Insertionsort oder Lagergewebe in submuköse, subperiostale und enossale Implantate unterschieden.

Submuköse Implantate kommen unter der Schleimhaut, subperiostale unter dem Periost zum Liegen. Diese Implantattypen sind jedoch in Zeiten der modernen Zahnheilkunde in den Hintergrund geraten. Heute finden überwiegend enossale Implantate Verwendung.

1.2.3 Implantatform

Als Implantatform existieren pfostenförmige Implantatkörper und Blattimplantate. Das Hauptanwendungsgebiet der Blattimplantate ist bei Patienten mit geringem Knochenangebot. Hierbei wird durch Extension eine bessere Druckverteilung unter Ausnutzung des Knochenangebots angestrebt. Jedoch ist diese Implantatform dank moderner Augmentationsverfahren in den Hintergrund gerückt. Heute haben sich praktisch die sogenannten rotationssymmetrischen Implantate durchgesetzt (Al-Nawas et al. 2000). Das bedeutet, dass die Implantatkörper im Querschnitt kreisrund sind und sich mit rotationssymmetrischen Bohrern in den Kieferknochen einsetzen lassen. Zu diesen Formen rechnet man die Zylinderimplantate, Schraubenimplantate bzw. konisch gestaltete Schrauben- oder Stufenzylinderimplantate.

1.2.4 Implantatzeitpunkt

Nach dem Zeitpunkt der Implantation im Bezug zum Zeitpunkt des Zahnverlustes unterscheidet man die Sofortimplantation, die verzögerte Sofortimplantation und die Spätimplantation.

Bei der Spätimplantation wird die vollständige knöcherne Regeneration der Extraktionsalveole abgewartet, in der Regel drei bis vier Monate. Nachteil dieser Methode ist die während der Heilungszeit der Alveole rasch fortschreitende Knochenresorption, welche Durchmesser und Länge des einzusetzenden Implantats limitiert sowie augmentative Maßnahmen zur Verbesserung des quantitativen Knochenangebots notwendig macht.

Als Sofortimplantation werden diejenigen Implantationen bezeichnet, bei denen das Implantat sofort oder bis zu sieben Tagen nach der Zahnextraktion inseriert wird. Vorteil dieses Implantationsmodus ist die Nutzung der Extraktionsalveole als Zugang für die Insertion ohne einen Lappen bilden zu müssen, der sehr geringe Knochenabtrag bei der Implantatbettpräparation sowie die Verhinderung der vom zeitlichen Faktor abhängigen Knochenatrophie. Nachteil ist die schwierige Präparation des Implantatbetts, das heißt die Einhaltung des Abstands zum Nachbarzahn und die Implantationsachsenrichtung, die die natürliche Angulation des zu ersetzenden Zahns berücksichtigen muss. Im Rahmen der Sofortimplantation kommen bevorzugt konische oder stufenförmige rotationssymmetrische Implantatkörper zum Einsatz.

Bei der verzögerten Sofortimplantation wird das Implantat sechs bis acht Wochen nach der Zahnextraktion inseriert. Die Alveole ist noch nicht knöchern regeneriert, jedoch ist die darüberliegende Schleimhaut vollständig geschlossen. Ein Vorteil besteht so in der Möglichkeit der Gestaltung der Schleimhaut und des Alveolarknochens durch augmentative Verfahren. Dies kommt vor allem bei ästhetisch kompromittierten Situationen zum Tragen. Auch hier finden konische oder stufenförmige Implantate Anwendung.

1.2.5 Einheilmodus

Des Weiteren werden enossale dentale Implantate nach ihrem Implantations- und Belastungsmodus eingeteilt. Dabei unterscheidet man zwischen einphasigen und zweiphasigen Implantaten. Bei den einphasigen Implantaten werden die Implantate sofort nach der Insertion mit der entsprechenden prothetischen Versorgung belastet. Für eine gute Langzeitprognose setzt dies jedoch ein gutes Knochenangebot sowie eine gute Stabilität des einzelnen Implantates und der verschiedenen Implantate untereinander voraus.

Zweiphasige Implantate heilen nach ihrer Insertion unbelastet ein und werden erst dann prothetisch versorgt. Darüber hinaus werden die zweiphasigen Implantate nach ihrem

Einheilmodus in transmukosal und submukosal eingeteilt. Dabei ragen die transmukosalen Implantate offen in die Mundhöhle während die submukosalen Implantate unter Bedeckung der Mundschleimhaut einheilen und später vor der prothetischen Weiterversorgung in einem zweiten Eingriff freigelegt werden.

1.3 Material

Die heutzutage gebräuchlichen Materialien sind hauptsächlich metallischer oder keramischer Natur und werden vor allem hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften sowie ihrer Biokompatibilität bewertet.

Vorteile der Keramiken sind ihre im Vergleich zum Metall höhere Härte, eine vorteilhafte Einheilung und ansprechende Ästhetik. Nachteile sind die fehlende Leitfähigkeit und Sprödigkeit. Außerdem sind sie chemisch inert und bilden somit keine passivierende Oxidschicht an der Oberfläche aus. Darüber hinaus weisen sie eine Löslichkeitstendenz in physiologischen Flüssigkeiten auf, die gemeinsam mit zellvermittelter Degradation für Resorptionserscheinungen verantwortlich zu sein scheint (Chang et al. 1999, Gross et al. 1997). Aus diesen Gründen sind keramische Implantate nach heutigem Kenntnisstand nur bedingt einsetzbar.

Titan wird seit mehr als 20 Jahren für Implantate in der Frakturbehandlung und in der Orthopädie verwendet. Für diese Chirurgie ist bis heute kein Fall von Unverträglichkeit gegen Titan dokumentiert, so dass sich dieser Werkstoff auch als ideales Biomaterial für Zahnimplantate etabliert hat.

Titan ist ein reaktives Metall. Darunter ist zu verstehen, dass sich in Luft, Wasser und beliebigen Elektrolyten auf der Oberfläche des Metalls spontan ein Oxid bildet (Albrektsson et al. 1982, Wagner et al 2004). Dieses Oxid gehört zu den resistentesten Stoffen der mineralischen Welt. Als dichter Film schützt es das Metall gegen chemischen Angriff, auch in aggressiven Körperflüssigkeiten, indem die Oxidschicht einen direkten Kontakt zwischen Metall und umgebenden Medium verhindert. Daher kann sie als autonome Oberfläche betrachtet werden. Ihre Biokompatibilität wird durch die Voraussetzungen, unter welchen die Oxidschicht gebildet wurde, beeinflusst. Dies hängt von der Weise ab, wie die freien Bindungswerten abgesättigt werden. Unter normalen atmosphärischen Verhältnissen entsteht an der Oxidschicht ein Verunreinigungsfilm durch Absättigung dieser Valenzen mit den sich in der Luft befindlichen molekularen Verunreinigungen. Maßgebend verantwortlich für die hohe Oberflächenspannung und die dadurch resultierende Biokompatibilität dieser Oberflächen ist die Reaktivität des reinen Oxids.

Des Weiteren verhält sich Titan im Gewebe sehr träge. Das heißt, dass die Oberfläche keine Ionen freisetzt, welche mit organischen Molekülen reagieren könnten. Der Oxidfilm ist in Kontakt mit dem Gewebe kaum löslich.

Ein weiterer Vorteil ist, dass Titan ein mechanisch solider Werkstoff ist. Titan wird als reines Leichtmetall (commercially pure Titan, cpTi) und als Legierung in Verbindung mit Aluminium und Vanadium (Ti6Al4V) verwendet. In beiden Formen besitzt es eine ausreichende Festigkeit, bei einem Elastizitätsmodul von $E=110$ GPa. Die Titanlegierung (Ti6Al4V) wird vor allem im medizinischen und weniger im zahnmedizinischen Bereich eingesetzt. Aus werkstoffkundlicher Sicht sind die Unterschiede zwischen cpTi und der Titanlegierung nur geringfügig. Seine Bruchfestigkeit entspricht nahezu jener des rostfreien Stahls, welcher für die krafttragenden Implantate der Chirurgie Anwendung findet. Die Festigkeit von Titan ist um ein Vielfaches höher als die des Kortikalisknochens oder des Dentins. Daher können Zahnimplantate bei graziler Form große Kräfte aufnehmen. Darüber hinaus kann sich Titan dank seiner hohen Zähigkeit und Dehnbarkeit bei hoher Belastung sehr gut verformen ohne zu brechen.

Titan liegt nicht nur reaktionslos im Gewebe und Knochen, sondern es wächst sogar Knochen in die raue Oberfläche des Implantats ein und haftet dort. Diese sogenannte ankylotische (versteifende) Verankerung bietet die bestmögliche Voraussetzung für die Funktion des Implantats unter Belastung, da alle Arten von Kräften wie Druck, Zug und Scherkräfte, übertragen werden. Dieser direkte strukturelle und funktionelle Verbund zwischen der Oberfläche des Implantats und lebendigem Knochen nennt sich Osseointegration.

1.4 Osseointegration des enossalen Implantatkörpers

1.4.1 Definition

Der Begriff der Osseointegration wurde erstmals durch Brånemark (1969) beschrieben, der diesen Prozess als direkten strukturellen und funktionellen Verbund zwischen dem lebendem Knochen und der Implantatoberfläche eines belasteten Implantates definierte.

1.4.2 Knochen-Implantat-Kontakt

Grundlage einer erfolgreichen Osseointegration ist ein ausreichender Implantat-Knochen-Kontakt (BIC) oder allgemein Implantat-Zell-Kontakt ohne eine Einlagerung nicht knöcherner

oder bindegewebiger Strukturen (Brånemark et al. 1969, Albrektsson et al. 1983) Dies stellt somit eine kritische Variable für den Langzeiterfolg eines Implantates dar. Berechnet wird der Anteil der Implantatoberfläche, der direkt an den mineralisierten Knochen ohne dazwischen liegendem Bindegewebe angelagert ist (Trisi et al. 2002). Kasemo (1983) gibt als Minimum einen BIC von 35 % als ausreichend für den Erfolg eines Implantates an.

Strunz (1985) zufolge kann die Qualifizierung der Implantat-Knochen-Grenzfläche in 5 Typen erfolgen:

Typ 1: Fibröse Narbe; nach Osborn als Distanzosteogenese bezeichnet.

Typ 2: Osteoid-, Chondroidkontakt.

Typ 3: Knochenkontakt; ohne Zugfestigkeit; nach Osborn auch als Kontaktosteogenese bezeichnet.

Typ 4: Knochenkontakt mit Zugfestigkeit.

Typ 5: Physiko-chemischer Knochenverbund, nach Osborn auch als Verbundosteogenese bezeichnet.

Eine gute Osseointegration des alloplastischen Materials im geschaffenen Knochenlager und damit ein hoher Implantat- Knochen- Kontakt wird maßgeblich durch die Form der Makroretention und Mikroretention des Implantatkörpers beeinflusst.

1.4.3 Makroretention

Die Makroretention des Implantats ist für die Stabilität, die mechanische Verankerung sowie für das Tragen der Aufbauten verantwortlich. Sie kann über verschiedene Formen erreicht werden, welche sich im Rahmen der Entwicklung der Implantologie überwiegend empirisch entwickelt haben. Zu diesen Formen gehören Gewinde, Perforationen, Lakunen, Poren und Rillen.

In der modernen Implantologie wird die Makroretention am häufigsten über die Schraubenwindungen erreicht. Durch sie resultiert eine feste Verankerung des Implantats im Knochenlager und eine sofortige hohe mechanische Stabilität nach der Insertion. Dieser erwünschte Zustand wird Primärstabilität genannt. Darüber hinaus führt das Gewinde zu einer Vergrößerung der relativen Oberfläche (Buchs et al. 2001) und einer gleichmäßigeren Kräfteverteilung auf den Knochen (Cook et al. 1982). Es existieren auch glatte Implantatoberflächen, die eine deutlich geringere Primärstabilität besitzen. Sie werden mittels des sogenannten "press fit" eingesetzt, das heißt die Bohrung für das jeweilige Implantat hat einen kleineren Durchmesser, so dass das Implantat im präparierten Lager eine Klemmpassung besitzt.

Die therapeutische Explantation fällt bei diesem Implantattyp deutlich schwerer, da hier keine Möglichkeit des Herausdrehens wie bei der Schraubenform besteht und zwingend mit einem begleitenden Knochenverlust einher geht.

Des Weiteren spielt auch der Übergang vom Implantat zum Aufbau tragenden Abutment eine Rolle. Bei der Gestaltung des Überganges kommen Innen- und Außensechskants bzw.-achtkants zum Einsatz. Mittlerweile wird unter anderem das sogenannte „tube in tube“ Prinzip favorisiert, um Spaltprobleme und Passungenauigkeiten zu verhindern bzw. die Präzision zu verbessern.

1.4.4 Mikroretention

Neben dem Design und der Form der Implantate sind in den letzten Jahren die chemischen und topografischen Eigenschaften der Implantatoberfläche in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt (Wennerberg 2003).

Die Mikroretentionen spielen eine große Rolle für die angestrebte Bioadhäsion (Buser et al. 1991, Cochran et al. 1999, Deporter et al. 1990, Bowers et al. 1992).

Eine ideale Implantatoberfläche sollte demnach interaktive sowie bioadhäsive Eigenschaften besitzen (Kasemo et al. 1985). Der Werkstoff Titan unterstützt mit seiner Oxidschicht diese gewünschten Eigenschaften der Biokompatibilität.

Die Oberflächenspannung des Implantatmaterials sowie der benetzenden Flüssigkeit sind ein entscheidender Faktor für die Bioadhäsion. In diesem Falle ist die Implantatoberfläche benetzende Flüssigkeit das Blut. Eine initiale Benetzung des Implantatkörpers mit Blut und seinen molekularen Eiweißkomponenten beweist eine hohe Benetzbarkeit des Implantates. Dadurch resultiert eine gute Anlagerung der zellulären Gewebekomponenten.

Bereits vor 30 Jahren postulierte Mühlemann (1975), dass die ideale Implantatoberfläche zur Knochenverankerung rau sein sollte. Aufgrund zahlreicher experimenteller Studien ist dies heute unbestritten, da raue Titanimplantate eine wesentlich bessere Verankerung im Knochen erzielen, als glatt strukturierte, maschinell gedrehte.

Bei der Oberflächenmodifikation unterscheidet man zwischen der rein mechanischen Bearbeitung, bei der die Oberflächenstrukturierung durch maschinelle Verarbeitung erreicht wird sowie den ablativen und additiven Verfahren (Bowers et al. 1991, Buser et al. 1992, Wagner et al. 2004).

Ablative Verfahren:

- Titanoxidpartikelbestrahlung bei z.B. Astra Tech®- Implantaten
- Aluminiumoxidbestrahlung bei z.B. LifeCore®- Implantaten
- Säureätzung bei z.B. Core-Vent® oder Osseotite®- Implantaten

- SLA (sand-blasted, large-grit, acid-etched; grobsandgestrahlte, säuregeätzte Oberfläche) bei z.B. ITI®- oder Camlog®- Implantaten

Additive Verfahren:

- Titanplasmaspritzschicht (TPS) bei z.B. ITI®, Osteoplate®- oder Camlog®- Implantaten
- Hydroxylapatitschicht (HA) bei z.B. IMZ®, Calcitek®- oder Steri-Oss Replace®- Implantaten

Zu den gängigsten Modifikationen zählt die Titan-Plasma-Spray Beschichtung bei der die Beschichtung durch große Hitze und Druck auf das Implantat aufgebracht wird, um so eine Oberflächenvergrößerung zu erreichen.

Bei einer biomechanischen Bindung wird das Titanimplantat durch das Knochenwachstum in die kleinen Unregelmäßigkeiten der Implantatoberfläche im Knochen verankert. Die raue Oberfläche erlaubt nebst der Makro- auch eine Mikroverzahnung mit dem umgebenden Medium (Buser und Belser 1998, Klokkevold et al. 1997, Ko et al. 1992, Sullivan et al. 1997, Watzek et al. 1985, Wennerberg et al. 1993).

Bei raueren Titanoberflächen zeigen sich signifikant höhere Knochen-Implantat-Kontakte. Ein Fakt, welcher eine bessere und schnellere Knochenintegration (Buser et al. 1991, Cochran et al. 1998, Lazzara et al. 1999, Piattelli et al. 1998, Trisi et al. 1999, Wennerberg et al. 1997a, 1997b) und eine erhöhte mechanische Verbundfestigkeit impliziert (z.B. Ausdrehmomente und Scherkräfte) (Buser et al. 1998, 1999, Carlsson et al. 1988, Carr et al. 1997, Cordioli et al. 2000, Gotfredsen et al. 1992, Klokkevold et al. 1997, Li et al. 2002, Thomas et al. 1987, 1997b, Wilke et al. 1990, Wong et al. 1995).

In neueren Studien wurde gezeigt, dass raue Oberflächen nicht nur von osteogenen Zellen besiedelt werden, sondern auch ihre metabolische Aktivität erhöhen (Cooper et al. 1998, von Recum et al. 1995, Kieswetter et al. 1996a, Kieswetter et al. 1996b, Davies 1996, Martin et al. 1995). In Zellkulturversuchen verschiedener Autoren zeigt sich durch Mikrorauigkeit eine positive Beeinflussung der Proliferation von „Osteoblast-like-Cells“ (Cheroudi et al. 1992, Cooper et al. 1998, 1999, Masuda et al. 1998, Mustafa et al. 2001, Ramires et al. 2003, Schneider et al. 2003) sowie von deren Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion (Kieswetter et al. 1996, Ong et al. 1997). Des Weiteren findet sich eine gesteigerte Adhäsion und Matrixproduktion von Osteoblasten auf rauhen und porösen Titanoberflächen (Grössner-Schreiber 1995). In Chondrozytenkulturen fördern rauere Oberflächen die Proliferation, Differenzierung und Synthese von Matrixproteinen (Schwartz et al. 1997) . Bei doppelt säuregeätzten Implantaten zeigte sich eine um 300% gesteigerte Expression der Gene der extrazellulären Matrix im Vergleich zu unbehandelten Implantaten (Ogawa et al. 2002). Die

Expression von Osteoblasten „Rauigkeits“-Genen war bei einer sandgestrahlten und säuregeätzten (SLA) sowie einer Titan-Plasma-Spray (TPS) Oberfläche gegenüber einer unbehandelten Oberfläche erhöht (Brett et al. 2004). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Proliferation von „Osteoblast-like-Cells“ auf raueren Oberflächen signifikant höher war als an polierten Oberflächen (Ahmad et al. 1999, Bowers et al. 1992, Schwarz et al. 2003). Eine optimierte Zellreaktion findet sich auf den Oberflächen, die in der Mikroumgebung von Zellen als glatt erscheinen (Fillies et al. 2005).

Durch diese Effekte resultiert eine deutlich bessere und schnellere Heilung, indem das periimplantäre Gewebe in die Unebenheiten des bearbeiteten Implantatkörpers einwachsen kann und sich so ein fester Verbund zwischen Knochen und Implantat bildet (Albrektsson et al. 1981, Buser et al. 1991, Carlsson et al. 1988). Das Ausmaß des Implantat-Knochen-Kontaktes ist entscheidend für den Langzeiterfolg der enossalen Implantate, da über dieses Interface hohe Abzugskräfte erreicht werden und eine optimale Kraftweiterleitung bzw. Einleitung in den ortsständigen Knochen erfolgt (Schlegel et al. 2001, Wiltfang et al. 2001, Klokkevold et al. 1997, Pebe et al. 1997, Wennerberg et al. 1997). Der positive Einfluss einer raueren Implantatoberfläche auf die mechanischen Eigenschaften des Knochen-Implantat-Interfaces wurde im Tierversuch durch höhere Abzugskräfte bestätigt (Deporter et al. 1990). Auch präklinische Studien zeigten für sandgestrahlte und säuregeätzte Implantate (SLA) ein signifikant höheren Implantat-Knochen-Kontakt im Vergleich zu glatten oder additiv texturierten Implantaten (Schwarz et al. 2007).

Eine Indikation für das Verwenden eines Implantats mit einer rauhen Oberfläche ist mitunter eine schlechte Knochenqualität (Mustafa et al. 2001, Truhlar et al. 2000). Bei Implantaten mit rauher Oberfläche werden auch Zwischenräume schneller mit neuem Knochengewebe aufgefüllt als bei Implantaten mit glatter Oberfläche (Botticelli et al. 2005). Eine raue Oberfläche kann auch von Vorteil sein, wenn aufgrund insuffizienter Knochenmasse oder anatomischer Beschränkungen ein kürzeres Implantat gesetzt werden muss (Testori et al. 2001). Die klassischen Rauheitsparameter genügen nicht, um das Verhältnis von Festigkeit zu Rauigkeit im Interface entsprechend darzustellen, da Oberflächenzusammensetzung und -topografie ebenso eine Rolle spielen (Hansson 1997).

Die Osseointegration hängt somit sehr von der biomechanischen Bindung ab. Abgestrahlte, säuregeätzte oder auf andere Art moderat aufgeraute Implantate zeigen also eine stärkere Osseointegration als maschinenbearbeitete Oberflächen. Diese Art der Verankerung kann bei dem inerten Titan mit minimaler Rauigkeit stattfinden. Es dauert Wochen bis der Knochen in die Unregelmäßigkeiten des Implantats eingewachsen ist. Bis dahin ist der Halt des Implantats von seinem Makrodesign (z.B. Gewindeschraube) abhängig (Albrektsson und Wennerberg 2004a).

1.5 Weichgewebeintegration

1.5.1 Das periimplantäre Gewebe um osseointegrierte Implantate

Das das Implantat umgebende Weichgewebe wird als periimplantäre Mukosa bezeichnet. Die periimplantäre Mukosa zeigt in einigen Punkten Gemeinsamkeiten mit dem den natürlichen Zahn umgebenden marginalen Parodont, jedoch bestehen auch Unterschiede in der Zusammensetzung des Epithels und Bindegewebes, dem Verlauf der Kollagenfasern und der vaskulären Versorgung.

1.5.1.1 Epithel

Im Bereich des periimplantären Weichgewebes lassen sich folgende epitheliale Strukturen nachweisen, welche denen des marginalen Parodonts entsprechen:

- Orales Gingivaepithel (OE)
- Orales Sulkusepithel (OSE)
- Saumepithel (JE)

Dabei richtet sich das orale Gingivaepithel zur Mundhöhle aus, das orale Sulkusepithel zur Implantatseite, jedoch ohne Implantatkontakt. Das Saumepithel ist ebenfalls zur Implantatseite ausgerichtet und steht im Kontakt zur Oberfläche.

Auch aus histologischer Sicht kann das periimplantäre orale Gingivaepithel mit dem des marginalen Parodonts verglichen werden. Es besteht aus einem keratinisierten, mehrschichtigen Plattenepithel, welches durch ein subepitheliales Bindegewebe vom Alveolarknochen getrennt ist. Derzeit gilt es aus Sicht der Literatur als unklar, ob sich das Saumepithel an biologischen Implantatmaterialien, wie zum Beispiel Titanoberflächen, im Sinne einer desmosomalen Verbindung anlagern kann (Abrahamsson et al. 2001/ 2002, Berglundh et al. 1996, Chavrier et al. 1999, McKinney et al. 1985, Weber et al. 1996). Der natürliche Haftmechanismus zwischen Zahnoberfläche und Saumepithel wird über eine kontaktinduzierte Ausbildung einer Basallamina und Hemidesmosomen durch die Epithelzellen etabliert (Schroeder 1992). Dieser Mechanismus der Entstehung eines Saumepithels konnte auch in tierexperimentellen Untersuchungen an Implantatoberflächen

aus Titan oder Aluminiumoxid festgestellt werden (Buser et al 1992, James et al. 1974, McKinney et al. 1985).

1.5.1.2 Bindegewebe

Die Ausbildung sowie der Aufbau des periimplantären Bindegewebes werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein parodontales Ligament existiert nicht, da die im Rahmen der Osseointegration angestrebte Ankylose ein solches ausschließt. Die Wurzel eines natürlichen Zahnes weist einen azellulären Faserzement auf, von welchem gingivale und dentoalveoläre Fasern nach koronal, horizontal und apikal ausstrahlen und so den Zahn in der Alveole flexibel fixieren. Eine solche Zementschicht oder Faserapparat konnte an osseointegrierten Implantaten nicht festgestellt werden (Berglundh et al. 1991). Lediglich zwischen der apikalen Ausdehnung des Saumepithels und dem krestalen Bereich des angrenzenden Knochenlagers befindet sich ein supraalveolär gelegenes gingivales Faserbündel. Dieses lässt sich in zwei Schichten unterteilen:

- innere Zone (50- 100 Mikrometer)
- äußere Zone

Die innere Zone besteht aus dichtem, kollagenreichem und schwach vaskularisiertem Gewebe, welches Narbengewebe gleicht (Berglundh et al. 1991/ 1994, Buser et al. 1992). Einigkeit über die Ausrichtung der kollagenen Fasern zur Implantatoberfläche besteht in der Literatur nicht. Einige Autoren stellten fest, dass sich an Implantaten die Kollagenfasern des umgebenden Bindegewebes eher zirkulär sowie parallel anordnen (Berglundh et al. 1991, Listgarten et al. 1992, Ruggeri et al. 1992), während andere auch schräg inserierende Kollagenfasern erwähnen (Buser et al. 1989, Schroeder et al. 1981). Eine Abhängigkeit der räumlichen Orientierung der Kollagenfasern von keratinisierter und nicht-keratinisierter Gingiva im transgingivalen Implantatbereich konnte Buser et al. (1989) zeigen. Hier konnten im Bereich keratinisierter Gingiva schräg inserierende Fasern beobachtet werden, während in Bereichen nicht keratinisierter Gingiva ausschließlich parallele Fasern vorherrschten.

Die äußere Zone ist jedoch durch eine reiche Vaskularisation sowie eine Vielzahl verschieden verlaufender Kollagenfasern charakterisiert, welche in ihrer Zusammensetzung weitgehend der Situation am natürlichen Zahn entsprechen. Es finden sich Kollagen Typ I, III, IV, Laminin und Fibronectin (Chavrier et al. 1994), jedoch eine erhöhte Menge an Kollagen Typ V (Romanos et al 1996).

Berglundh & Lindhe (1996) und Listgarten et al. (1991) beobachteten, dass das Implantat ein deutlich längeres Saumepithel im Vergleich zum Zahn aufweist. Dennoch scheint das

supraalveoläre Bindegewebe trotz größtenteils paralleler Kollagenfasern die Tiefenproliferation des Saumepithels zu limitieren. Dieses Phänomen ist derzeit experimentell noch wenig untersucht.

1.5.1.3 Keimflora

Die Keimflora an osseointegrierten Implantaten unter gesunden Verhältnissen, das heißt bei parodontal unauffälligen Patienten mit einer normalen Immunabwehr, gleicht der normalen Keimflora um natürliche Zähne. Kurz nach der Implantatinsertion etabliert sich im Bereich des Implantates eine Besiedlung mit überwiegend grampositiven fakultativ anaeroben Kokken und Stäbchen (Keller et al. 1998; Mombelli & Mericske-Stern 1990; Mombelli et al. 1987; Lekholm et al. 1986). In geringer Anzahl fanden Sordyl et al. (1995) auch gramnegative Spezies. Bleibt die orale Situation stabil, verändert sich diese Flora nur geringfügig.

Mombelli (1993) zeigte, dass auch fünf Jahre nach der Insertion eines Implantats keine signifikanten Veränderungen zu finden sind.

1.5.2 Mukositis

Der Begriff Mukositis bezeichnet eine Entzündung des periimplantären Weichgewebes und kann in seiner Entstehung mit der Gingivitis am natürlichen Zahn verglichen werden (Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; Pontoriero et al. 1994).

Aufgrund der Ähnlichkeit zur Gingivitis wird im Folgenden die Entstehung der Mukositis anhand der Gingivitis beschrieben:

Als Hauptursache für eine Gingivitis gilt eine Anlagerung von Plaque an der Zahnoberfläche mit den daraus resultierenden Reaktionen des Parodonts (Ash et al. 1964). Im Saumepithel der gesunden Gingiva befinden sich der Abwehr dienende polymorphkernige neutrophile Granulozyten, die aus dem subepithelialen Gefäßplexus auswandern und sich in der Sulkusflüssigkeit wiederfinden. Eine erhöhte Anzahl dieser polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten signalisiert den Übergang zur Gingivitis.

Nach Etablierung der mikrobiellen Plaque und Gingivaentzündung über 2-3 Tage spricht man von einer initialen Läsion (Page & Schroeder 1976). Diese wird durch das Gingivagewebe mit einer klassischen exsudativen Entzündung beantwortet. Der durch die ödematöse Schwellung entstandene subgingivale Bereich sorgt für ein zunehmendes sauerstoffarmes Milieu. Dies hat eine Änderung der Keimflora zur Folge. Es kommt zu einer

Abnahme der Streptokokken und zu einer Vermehrung grampositiver fakultativ anaerober Keime und anaerober Actinomyceten (*A. israelii*). Außerdem treten gramnegative Kokken und Stäbchen in Erscheinung.

Nach 4-7 Tagen spricht man von einer frühen Läsion. Es kommt koronal und lateral zu einer Proliferation des Saumepithels mit einer beginnenden Vaskulitis, Austritt von Serumproteinen und PMN-Migration. Es treten zusätzlich Spirochäten und weitere Stäbchen in Erscheinung.

Nach 14 Tagen ohne fokussierte Reinigung entsteht eine etablierte Läsion. Charakteristisch für die etablierte Läsion ist ein subepitheliales Lymphozyteninfiltrat, das Auftreten von Plasmazellen, Verlust von Bindegewebesubstanz und einer starken Proliferation mit Epithelzapfenbildung des inneren Saumepithels. Die verschiedenen Interaktionen von Bakterien mit dem Abwehrmechanismus des Körpers sind in vielen Studien detailliert untersucht und in entsprechenden Lehrbüchern erläutert worden (Wolf et al. 2003; Müller 2001; Hellwig et al. 1999; Klimek & Hellwig 1999).

Nach 3 Wochen geht die Erkrankung mit fortschreitendem Kollagenabbau einher und greift folglich Alveolarfortsatz und Desmodont an. Dieser Zustand wird fortgeschrittene Läsion genannt. Aufgrund eines stabilen Rundzellularinfiltrats können die tiefen Anteile des Parodonts jedoch geschützt werden, so dass dieser Zustand über Jahre stagnieren kann.

Hier kristallisiert sich der Unterschied zwischen Gingivitis und Mukositis heraus (Lindhe & Berglundh 1999). Während der natürliche Zahn mit seinem komplexen Abwehrsystem eine gute Bakterienbarriere darstellt und so die Progression der Gingivitis bremst, reagiert das osseointegrierte Implantat mit seinem Weichgewebe gegen eine lang andauernde Plaquakkumulation mit geringer Gegenwehr. Dies lässt sich aufgrund der Zusammensetzung des periimplantären Bindegewebes erklären, welches mit einer Narbe vergleichbar ist (Pontoriero et al. 1994). Das periimplantäre Bindegewebe ist schwächer als das eines natürlichen Zahnes und enthält keine vergleichbaren Abwehrmechanismen, wodurch ein rasches Vordringen der pathogenen Keime und ihrer Toxine in die Tiefe kaum verhindert werden kann und es so zum Knochenabbau und damit zur Periimplantitis kommt (Krekeler 1996).

1.5.3 Periimplantitis

Der Übergang von einer Mukositis zu einer Periimplantitis stellt sich fließend dar. Das sich bereits etablierte lateral und apikal ausbreitende entzündliche Zellinfiltrat induziert eine Proliferation des Taschenepithels. Durch die Präsenz von Prostaglandinen, Zytokinen und TNF- α resultiert ein Kollagenverlust und folglich die Resorption des periimplantären Knochens im Bereich des infiltrierten Gewebes.

1.6 Einfluss der Implantatoberfläche

Seit einige Studien zeigen konnten, dass ein Zusammenhang zwischen der Rauigkeit der Implantatoberfläche und der Plaqueakkumulation besteht, verwendeten die meisten Implantathersteller für den transmukosalen Bereich maschinierete Titanoberflächen (Rimondini et al. 1997, Quirynen et al. 1993, Zitzmann et al. 2002, Bollen et al. 1997).

Dennoch wurde kürzlich in Studien beobachtet, dass eine gewisse Obeflächenrauigkeit die Entstehung und Anlagerung eines funktionsfähigen epithelialen und bindegewebigen Attachements im transmukosalen Bereiches eines Titanimplantates unterstützt, indem diese entstandene Verbindung eine Tiefenproliferation des Saumepithels verhindert (Chehroudi et al. 1992, 1989). Studien zeigen einen positiven Einfluss auf die Anlagerung von Epithelzellen und Fibroblasten bei gewisser Oberflächenrauigkeit (Guy et al. 1993, Hormia et al. 1994, Mustafa et al. 1998). Obwohl eine Anlagerung bei maschinieren, säuregeätzten und plasmabeschichteten Titanimplantaten beobachtet werden konnte, zeigte sich ausschließlich eine parallele Anordnung kollagener Fasern ohne Anzeichen auf eine direkte Ausrichtung zur Implantatoberfläche (Abrahamsson et al. 1996, Berglundh et al. 1991, Gotfredsen et al. 1991, Cochran et al. 1997, Listgarten et al. 1992). Die Konsequenz ist wie oben erwähnt eine Art Narbengewebe mit deutlich eingeschränkter Abwehrfunktion gegen bakteriellen Befall (Berglundh et al. 1994, Buser et al. 1992). Dennoch berichten einige Autoren auch von schräg inserierenden Fasern (Listgarten et al. 1992, Ruggeri et al. 1992), welche die Qualität des periimplantären Weichgewebsabschlusses deutlich steigern würden.

1.6.1 Ultrahydrophilizität der Implantatoberfläche

Vor kurzer Zeit wurde eine chemisch modifizierte, sandgestrahlte und säuregeätzte (modSLA) Titanoberfläche (SLActive, Straumann Dental Implant System, Institut Strauman AG, Basel, Schweiz) vorgestellt.

Die Innovation dieser Oberfläche besteht in ihrer hydrophilen Eigenschaft, welche durch einen spezifischen Produktionsprozess, dass heißt Verarbeitung unter einer N₂-Atmosphäre und Lagerung in einer isotonischen Salzlösung, erreicht werden konnte.

Diese hydrophile Eigenschaft wird primär durch den Kontaktwinkel der benetzenden Flüssigkeit auf der Oberfläche eines Feststoffes beeinflusst. Dabei wird der Winkel bezeichnet, den ein Flüssigkeitstropfen auf der Oberfläche eines Feststoffes zu dieser Oberfläche bildet. Die Größe des Kontaktwinkels zwischen Flüssigkeit und Feststoff hängt primär von der Wechselwirkung zwischen den Stoffen an der Berührungsfläche ab. Je höher

diese Wechselwirkung ist, desto kleiner wird der Kontaktwinkel. Bei der Verwendung von Wasser als Flüssigkeit bezeichnet man die Oberfläche bei geringem Kontaktwinkel (ca. 0°) als ultra-hydrophil, bei Winkeln um 90° als hydrophob und bei noch größeren Winkeln als ultra-hydrophob.

Bei sehr hohen Winkeln (ca. 160°) spricht man vom Lotuseffekt. Diese Voraussetzungen entsprechen einer extrem geringen Benetzbarkeit. Aus der Bestimmung der Kontaktwinkel können bestimmte Eigenschaften der Oberfläche eines Feststoffes, wie z.B. die freie Oberflächenenergie bestimmt werden. Die Oberflächenenergie ist ein Maß für den gesamten Energieinhalt einer Festkörperoberfläche, als Äquivalent zur Oberflächenspannung bei Flüssigkeiten. Die hohe Biokompatibilität von Titan resultiert aus der spontanen Ausbildung einer nur wenige Nanometer dicken Oxidschicht nach Kontakt mit Luft, welche jedoch die freie Oberflächenenergie des reinen Metalles reduziert. Die passivierende Oxidschicht von Titan kann als TiO , TiO_2 oder TiO_3 vorkommen. Die Oxidschicht verhindert einen direkten Kontakt zwischen Metall und dem umgebenden Medium und hat damit einen protektiven Charakter. Folglich kann sie daher als biologisch autonome Oberfläche betrachtet werden. Jedoch ist die Oberfläche empfindlich und kann in ihrer Biokompatibilität beeinflusst werden. Dabei spielen die Voraussetzungen, unter welchen die Oxidschicht gebildet wurde sowie die Absättigung der freien Bindungsvalenzen eine wichtige Rolle. Die Reaktivität des reinen Oxids bestimmt die hohe Oberflächenspannung und so die Reaktivität dieser Oberflächen. Unter normalen atmosphärischen Verhältnissen entsteht jedoch an der Oxidschicht ein Verunreinigungsfilm durch Absättigung mit sich in der Luft befindlichen molekularen Verunreinigungen (insbesondere Kohlenwasserstoff). Diese Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Titanoxidschicht kann wiederum zu einer Abnahme der freien Oberflächenenergie sowie Zunahme des Kontaktwinkels führen (Taborelli et al 1997).

Durch einen speziellen Produktionsprozess für modifizierte sandgestrahlte und säuregeätzte (modSLA) Implantatoberflächen (Handelsname: SLActive®, Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) gelang es, die initialen Kontaktwinkel im Vergleich zu konventionellen SLA-Implantatoberflächen (Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) von ca. $139,9^\circ$ auf 0° zu reduzieren sowie die freie Oberflächenenergie zu erhöhen (Rupp et al. 2006). ModSLA-Implantate und die konventionelle SLA-Oberfläche werden beide sandgestrahlt und säuregeätzt. So entsteht eine identische Makro- und Mikrostruktur. Obwohl sich durch den Kontakt mit Wasser auf beiden Oberflächen eine hydroxylierte (chemisch aktive) Schicht mit hydrophilen Eigenschaften ausbildet (Healy et al. 1992), wird diese bei SLA-Oberflächen im weiteren Produktionsprozess durch Luftkontakt und Ausbildung einer passiven Schicht aus Kohlenwasserstoffen zerstört. Durch den modifizierten modSLA-Aufbereitungsprozess unter Stickstoffatmosphäre kann die chemische Aktivität und die Hydrophilizität der Oberfläche

aufrecht erhalten werden. Zur Konservierung dieser Eigenschaften erfolgt die Aufbewahrung der modSLA-Implantate in einer Lösung aus Natriumchlorid und Stickstoff.

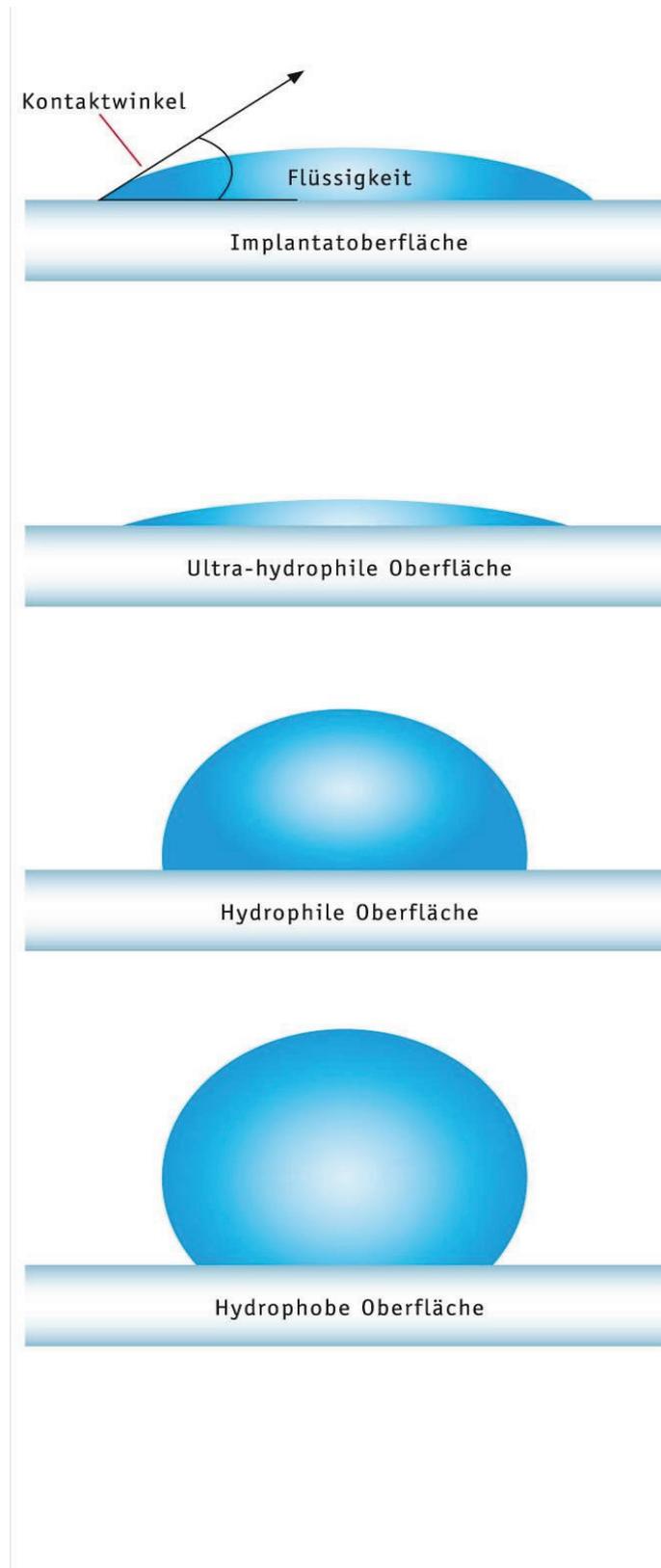


Abbildung 1: Darstellung des Kontaktwinkels zwischen Implantatoberfläche und benetzender Flüssigkeit und verschiedene Beispiele für die Benetzbarkeit von Oberflächen unterschiedlicher Hydrophilizität

Untersuchungen konnten zeigen, dass Implantate mit dieser Oberflächeneigenschaft die Knochenanlagerung im Vergleich zu konventionellen SLA-Implantaten weiter verbessern könnten (Buser et al. 2004, Zhao et al. 2005).

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse einer Zellkulturstudie ein signifikant höheres Zellattachement und eine höhere Zellproliferationsrate vom MG63-Osteoblasten im Vergleich zur SLA-Oberfläche. Auch die Synthese von alkalischer Phosphatase, Osteocalcin sowie TGF- β 1 war erhöht (Zhao et al. 2005). In einer tierexperimentellen Untersuchung am Miniaturschwein zeigte sich im Unterkiefer bei modSLA-Oberflächen im Vergleich zu konventionellen SLA-Oberflächen ein signifikant höherer Implantat-Knochen-Kontakt jeweils 2 und 4 Wochen nach Implantatinsertion (Buser et al. 2004). Auch bei früheren Phasen der periimplantären Wundheilung wurden diese Ergebnisse in einer tierexperimentellen Untersuchung am Hund beobachtet. Die immunhistochemische Bewertung zeigte an modSLA-Implantaten bereits nach 4 Tagen deutlich erkennbare angiogenetische Aktivitäten sowie eine positive Osteocalzinsynthese als Marker für osteoblastäre Differenzierung (Schwarz et al. 2007). Auf Grundlage dieser Untersuchungen kann mit einer verbesserten Osseointegration von modSLA- im Vergleich zu SLA-Implantaten gerechnet werden.

Die Entwicklung chemisch modifizierter, hydrophiler Implantatoberflächen könnte jedoch auch die gewünschte Verbindung zwischen dem periimplantären Weichgewebe und dem transgingivalen Implantatkörper ermöglichen.

Obwohl der Einfluss einer transgingivalen Strukturierung bereits seit vielen Jahren diskutiert wird, konnte jedoch keine direkte Verbindung zur Implantatoberfläche hergestellt werden. Insbesondere die hydrophoben Eigenschaften konventioneller Implantatoberflächen wurden als Ursache verantwortlich gemacht.

1.7 Zielsetzung

Bei der rasant steigenden Anzahl inserierter enossaler zahnärztlicher Implantate sind die Komponenten Therapieschwindigkeit, Funktion und Langlebigkeit von großer Bedeutung. Neben der Osseointegration als Basis für eine schnelle Einheilung und langlebigen Implantat/ Knochenverbund, rückt die Weichgewebsintegration als stabiler Abschluss zwischen Implantat und Mundhöhle immer mehr in den Vordergrund.

Bei den im Jahr 2005 ca. 500000 inserierten Implantaten muss auch mit einer steigenden Zahl postimplantologischer Komplikationen gerechnet werden. Bei einer wissenschaftlich dokumentierten Prävalenz für periimplantäre Infektionen von ca. 5-10% über 5 Jahre muss der Prävention dieser Erkrankung zukünftig eine besondere Bedeutung zukommen.

Die Entwicklung einer hydrophilen modSLA-Oberfläche, welche wie bereits oben dargestellt durch ein bioaktives Element charakterisiert zu sein scheint, könnte dazu beitragen, erstmals eine feste Verbindung zwischen periimplantärem Weichgewebe und dem transgingivalen Implantatkörper herzustellen. Somit könnten fundamentale Erkenntnisse zur primären Prävention periimplantärer Infektionen gewonnen werden.

1.8 Hypothese

In einer tierexperimentellen Untersuchung zur Bewertung der frühen Einheilphase von submukös eingehheilten modSLA-Implantaten wurde die Hypothese einer direkten Verbindung zum Weichgewebe bekräftigt (Schwarz et al. 2007). In diesem Versuch konnte einerseits eine verbesserte Implantateinheilung im enossalen Bereich beobachtet werden, andererseits manifestierte sich auch eine im Vergleich zu konventionellen SLA-Implantaten deutlich verbesserte Anlagerung des Weichgewebes im transgingivalen Bereich.

Bisher existieren keine wissenschaftlichen Daten zur Hart- und Weichgewebsintegration sowie einer immunhistochemischen Analyse der einzeitigen Einheilung transgingival strukturierter enossaler Titanimplantate.

Daher war das Ziel dieser Studie zu untersuchen, welchen Einfluss Ultrahydrophilizität und Mikrotopographie während der frühen Einheilphase transgingivaler Titanimplantate auf Hart- und Weichgewebe haben. Dabei wurden oberflächenmodifizierte Implantate (modSLA) im Vergleich zu Standardimplantaten (SLA) histologisch und immunhistochemisch untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Der Hund als Tiermodell

Die Wahl der im Rahmen dieser Studie verwendete Tierart fiel auf den Hund, welcher schon lange bei zahnmedizinischen Fragestellungen eingesetzt wird (Brill, 1992; Weiß et al., 1996). Der Hund ist ein weit verbreitetes und international akzeptiertes Modell zur Erforschung der Osseointegration von Titanimplantaten im Kieferbereich.

Aufgrund der weiten Fangöffnung und des relativ breiten Kiefers (Vollmerhaus et al., 1996) eignet sich der Hund gut für zahnmedizinische Eingriffe und Behandlungen. Daher ist bei der Zahntfernung sowie der Implantatinsertion mit keinen besonderen Komplikationen zu rechnen. Ein weiterer Vorteil des Hundes ist die geläufige Anästhesiepraxis, mit der auf bekannte bzw. erfolgreich eingesetzte Narkosetechniken bei operativen Eingriffen zurückgegriffen werden kann und das Narkoserisiko so minimiert werden kann.

Ferner ist der Hund, insbesondere der Beagle, sehr freundlich gegenüber Menschen, leicht im Umgang und gut zu konditionieren (Anderson, 1970). Diese Eigenschaften wirken sich auf den Experimentablauf und somit positiv auf die Ergebnisse aus. Der Hund lässt sich an die klinische Untersuchung der Maulhöhle oder die Mundhygiene problemlos gewöhnen; eine Narkose bzw. Sedierung ist in der Regel nicht erforderlich, wodurch Kosten gespart werden und die Belastung der Hunde verringert wird. Die Körpergrößen-Zahn-Relation des Beagles ist mit der des Menschen vergleichbar, weshalb humanmedizinische Geräte bzw. OP-Besteck sowie zahnmedizinische Instrumente und Bohrer verwendet werden können und so ein zum Menschen weitestgehend äquivalentes Operationsprotokoll eingehalten werden kann. Hinsichtlich des Aufbaus und Regenerationsverhaltens der Kieferknochen bestehen Abweichungen im Vergleich zum Menschen. Der Alveolarknochen des Hundes ist sehr viel dichter und kompakter in seiner Struktur als der humane Alveolarknochen, was bei operativen Eingriffen, wie Extraktionen, einer Implantatinsertion oder dem Setzen von Defekten berücksichtigt werden sollte. Eine Differenz zum Menschen stellen auch die hygienischen Verhältnisse in der Maulhöhle des Hundes dar. Die orale Hygiene, die beim Menschen herrscht, wird sich beim Hund trotz optimal durchgeführter Mundhygiene nicht herstellen lassen (Giannobile et al., 1994; Saxe et al., 1967), da Hunde im Kontakt mit Artgenossen, Fäkalien oder Schmutz permanent Zugang zu potentiellen Pathogenen haben. Im postoperativen Management bestehen ebenfalls Unterschiede. Während beim Menschen nach chirurgischen Eingriffen häufig Zahnfleischverbände angelegt werden, um die Wunde zu schützen, werden diese vom Hund meist nicht toleriert.

Zahnformel des Hundes (Habermehl, 1975):

- Zahnformel Milchgebiss: $i\ 3/3, c\ 1/1, p\ 3/3 = 28$ Milchzähne
- Zahnformel permanentes Gebiss: $I\ 3/3, C\ 1/1, P\ 4/4, M\ 2/3 = 42$ bleibende Zähne

2.2 In der Studie verwendete Hunde

Teil dieser Studie waren fünfzehn ausgewachsene Beagle Hunde, welche eigens für Tierversuche gezüchtet wurden. Alle Hunde waren im Alter von 20-24 Monaten bei einem durchschnittlichen Gewicht von 14,4 Kilogramm und zeigten eine vollständige ausgebildete permanente Dentition. Während der Versuchszeit wurden die Hunde einmal am Tag mit weicher Nahrung und Wasser gefüttert. Die Tierausswahl, Haltung und das operative Vorgehen wurde durch die Bezirksregierung Düsseldorf geprüft und genehmigt.

2.3 Studiendesign

Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase wurde die Extraktion der ersten, zweiten, dritten und vierten Prämolaren sowie der ersten und zweiten Molaren beidseitig durchgeführt.

In der zweiten Phase, nach einer Heilungszeit von drei Monaten erfolgte die chirurgische Implantation der Titan-Schraubenimplantate des Typs modSLA und SLA mit ihren unterschiedlichen transmukosalen Oberflächeneigenschaften. Als Einheilmodus wurde die transmukosale Einheilung gewählt.

Nach Einheilphasen von 1, 4, 7, 14 und 28 Tagen wurden die Hunde geopfert. Dabei wurden jeweils drei Hunde den unterschiedlichen Einheilzeitpunkten zugeordnet.

2.4 Implantate

Bei den in dieser Studie verwendeten Implantaten handelte es sich um rotationssymmetrische, zylinderförmige Implantate mit selbstschneidendem Gewinde des Herstellers Straumann (Institute Straumann AG, Basel, Schweiz) vom Typ Standard Plus mit einem Querschnitt von 3.3 mm und einer Länge von 8 mm.

Der 1.8 mm hohe transmukosale Anteil der beiden untersuchten Implantate SLA und modSLA (kommerzieller Name SLActive) wies Modifikationen auf, welche anhand der im weiteren Verlauf verwendeten Abkürzungen im Folgenden erklärt werden:

SLA

M: maschinierter Oberfläche (Rauigkeit Ra: $0.1 \pm 0.03 \mu\text{m}$)

SLA: identisch mit dem enossalen Anteil Standard SLA-Oberfläche, sandgestrahlt mit einer Körnung von 0.25- 0,5 mm und säuregeätzt mit HCl/H₂SO₄ (Ra: $3.22 \pm 0.88 \mu\text{m}$)

modSLA

modA: säuregeätzt mit HCl/H₂SO₄, entsprechend dem Ätzprozess bei der SLA-Oberfläche, jedoch ohne Sandstrahlung (Ra: $0.83 \pm 0.05 \mu\text{m}$), gespült unter N₂-Protektion und sofortiger Lagerung in einer isotonischen Kochsalzlösung unter N₂ - Protektion

modSLA: identisch mit dem enossalen Anteil modifizierte SLA-Oberfläche, gleicher Sandstrahl- und Ätzvorgang wie bei der SLA-Oberfläche, jedoch gespült unter N₂-Protektion und Lagerung in einer isotonischen Kochsalzlösung, wieder unter N₂-Protektion



Abbildung 2: Lagerung der modSLA-Implantate in isotonischer Kochsalzlösung (oben) und konventionelle Lagerung der SLA-Implantate

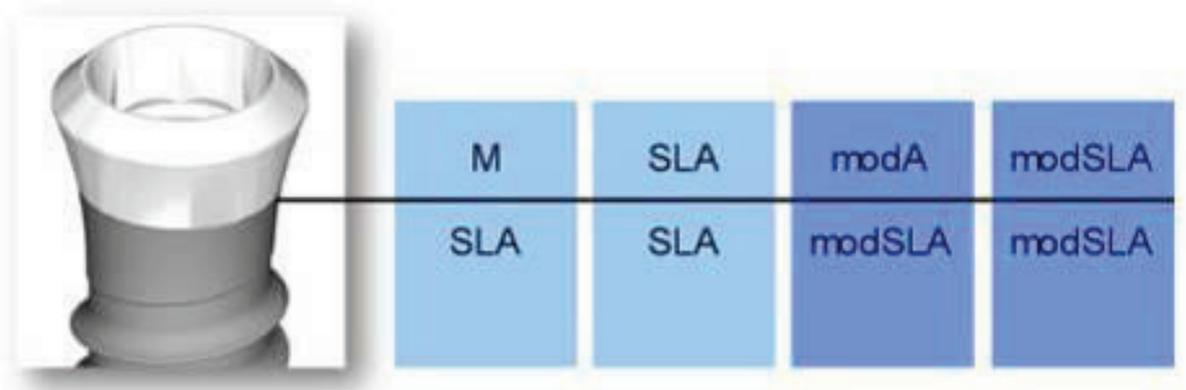


Abbildung 3: unterschiedliche Oberflächenmodifikationen im transmukosalen Implantatenteil

Alle Titanimplantate wurden willkürlich in beide Hundekiefer im Split-Mouth Verfahren zugeordnet. Dabei wurden jeweils 2 Implantate pro Gruppe in Ober- und Unterkiefer inseriert (n=16 Implantate pro Tier). Die zufallsgemäße Verteilung wurde durch eine computergenerierte Liste gesichert. Dementsprechend erhielt jedes Tier 4 Implantate, das heißt 2 x m-SLA, 2 x SLA-SLA, 2 x modA-modSLA, 2 x modSLA-modSLA bilateral jeweils in Ober- und Unterkiefer.



Abbildung 4: Darstellung der Benetzbarkeit von Implantaten vom Typ modSLA und SLA:
Oben: modSLA in NaCl-Lösung, unten: SLA in NaCl-Lösung.

2.5 Versuchsablauf und Chirurgisches Vorgehen

2.6 Intubationsnarkose

Eine Intubationsnarkose wurde bei den beiden durchgeführten operativen Eingriffen zur Zahnextraktion sowie zur Implantation vorgenommen.

Zur Vermeidung intraoperativer Komplikationen wurden die Versuchstiere vor den jeweiligen operativen Eingriffen nüchtern gehalten.

Zur präoperativen Medikation wurden die Versuchstiere mit Azepromazin (Vetranquil 1%, Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf, Germany), einem Benzodiazepin, in einer Dosierung von 0,17 mg/kg KG intramuskulär sediert.

Die Intubationsnarkose erfolgte mittels eines Barbiturates in einer Dosierung von 21,5 mg/kg KG intravenös (Trapanal 2,5%, Altana GmbH, Konstanz, Germany). Während aller chirurgischer Eingriffe wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose Isofluran in Verbindung mit einem Sauerstoff-Lachgas-Luftgemisch verabreicht. Die Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushaltes der Tiere erfolgte durch kontinuierliche intravenöse Infusion mit Ringer-Lactat. Die Beatmung erfolgte maschinell.

Zur intraoperativen Analgesie wurde Piritramid (Dipidolor, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) in einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG und Carprofen (Rimadyl, Pfitzer Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany) intravenös in einer Dosierung von 4,5 mg/kg KG verwendet. Zur postoperativen Analgesie wurde für drei Tage Piritramid in der Dosierung von 0,4 mg/kg KG und Carprofen in der Dosierung von 4,5 mg/kg KG subkutan verabreicht. Zusätzlich erfolgte eine prophylaktische Antibiose mittels Clindamycin (Clerobe, Pharmacia Tiergesundheit, Erlangen, Germany) in einer Dosierung von 11 mg/kg KG intraoperativ (intravenös) und postoperativ für 3 Tage per os.

2.7 Chirurgisches Vorgehen

Der chirurgische Ablauf kann in fünf Phasen unterteilt werden:

1. Zahnextraktion
2. Erste Wundheilungsphase
3. Implantation
4. Zweite Wundheilungsphase
5. Opferung der Tiere

Zahnextraktion

Im ersten operativen Eingriff wurden die ersten, zweiten, dritten und vierten Prämolaren sowie die ersten und zweiten Molaren beidseitig in beiden Kiefern mithilfe von Mukoperiostlappen und Zahnseparation vorsichtig extrahiert. Eine Osteotomie wurde zur Vermeidung einer Kompromittierung des Knochenlagers vermieden. Der Wundverschluss erfolgte mittels Matratzennähten mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl, Resorba GmbH, Norderstedt, Germany). Postoperativ erhielten die Tiere ausschließlich weiche Nahrung zur Optimierung der Voraussetzungen für eine erfolgreiche Wundheilung.

Erste Wundheilungsphase

In der ersten Wundheilungsphase wurde die Heilung der Extraktionsalveolen abgewartet. Diese Phase betrug 3 Monate.

Implantation

Im Rahmen des zweiten operativen Eingriffs erfolgte nach vollständiger Wundheilung die Implantation. In beiden Kiefern wurde eine leicht nach vestibulär versetzte Schnitfführung gewählt und ein Mukoperiostlappen zur Darstellung des Kieferkammes gebildet. Die Implantatbettpräparation erfolgte möglichst atraumatisch nach dem klassischen chirurgischen Schema unter kontinuierlicher Wasserkühlung mit 0.9% steriler physiologischer Kochsalzlösung. Der Abstand zwischen den präparierten Implantatbetten wurde auf 10 mm festgelegt. Alle Implantate wurden mittels minimal-traumatischer chirurgischer Technik bei guter Primärstabilität inseriert, so dass laut Herstellerangaben die Implantatschulter 1.8 mm über dem crestalen Knochniveau zum Liegen kam. Nachdem alle Implantate mit 0.9% steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült wurden, folgte die Reposition der Mukoperiostlappen mit anschließendem Verschluss mittels fortlaufender Naht mit resorbierbarem Nahtmaterial in der Dimension 5.0 (Resorba™, Nürnberg, Germany). Alle Implantate heilten transmukosal ein.

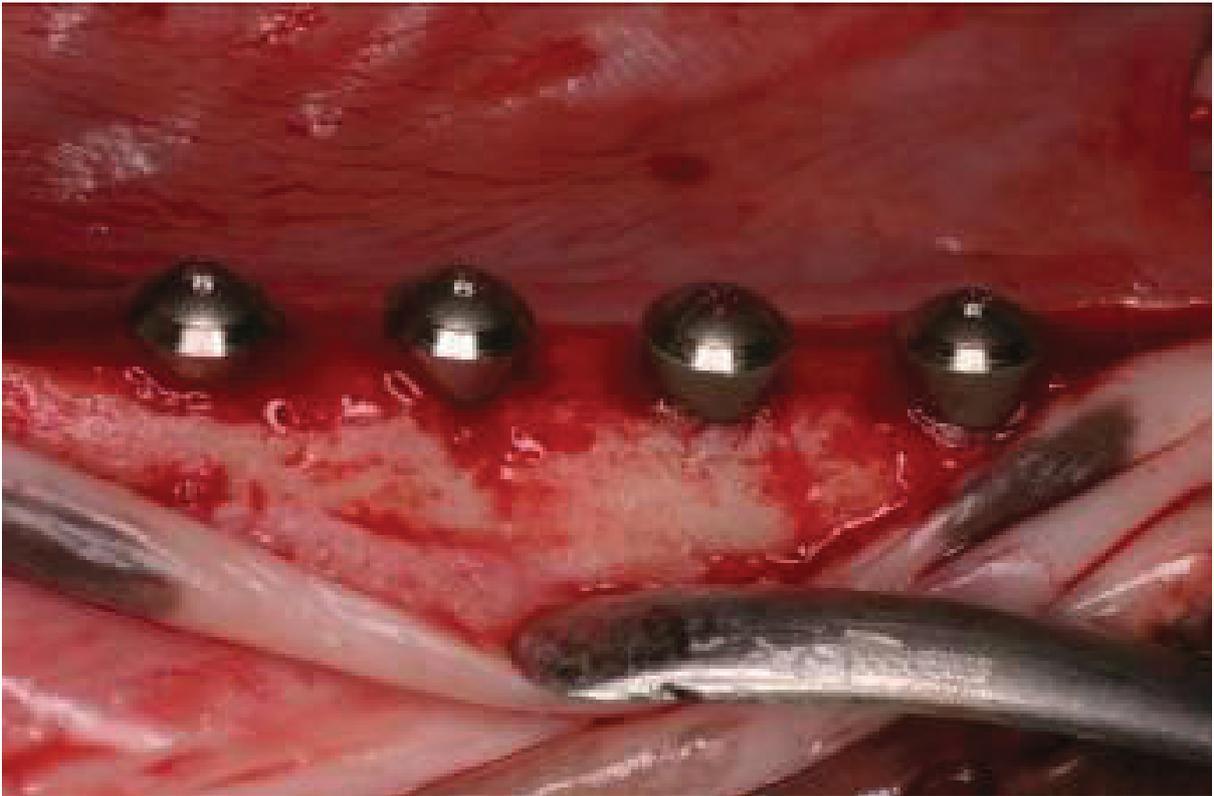


Abbildung 5: Implantatinsertion mit einem Implantatbettabstand von 10mm und einem Abstand der Implantatschulter zum crestalen Knochen von 1,8 mm



Abbildung 6: Dichter Verschluss mittels fortlaufender Naht mit resorbierbarem Nahtmaterial in der Dimension 5.0 (Resorba™, Nürnberg, Germany)

Zweite Heilungsphase

Die zweite Heilungsphase betrug entsprechend der fünf Versuchsgruppen 1, 4, 7, 14 oder 28 Tage.

Opferung der Tiere und Probenentnahme

Nach einer Einheilzeit von 1, 4, 7, 14 und 28 Tagen wurden die Tiere mittels einer Überdosis Natrium Pentobarbital 3% geopfert. Die oralen Gewebe wurden durch Perfusion mit 10% gepuffertem Formalin fixiert, welches durch die internen Carotisarterien zugeführt wurde. Anschließend erfolgte die Dissektion der Kiefer, so dass Blöcke mit den Versuchsproben gewonnen werden konnten. Alle Proben wurden in 10% neutraler gepufferter Formalinlösung für 4 bis 7 Tage fixiert.

2.8 Probenaufbereitung

Im Rahmen der histologischen Präparation erfolgte die Dehydratation der Gewebeproben mittels Alkohol. Dabei wurden die Proben in Alkohollösungen eingelegt und durchfuhren mehrere Alkoholwechsel im Abstand von einer Woche, jeweils mit 70, 80, 90, 95 und 99,5% Alkohollösung.

Anschließend erfolgte die Einlage der Proben in Xylol über einen Zeitraum von einer Woche. Dann wurden die Proben mit Methacrylat-Monomer (Technovit 9100 Neu, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) infiltriert und in Methacrylat (Technovit 9100 Neu, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) zur Herstellung von nicht entkalkten Hartgewebeschnitten eingebettet. Zur Einbettung wurden speziell angefertigte, zylindrische und luftdichte Formkörper aus Kunststoff verwendet. Um jeglichen negativen Einfluss der Polymerisationswärme zu vermeiden erfolgte der gesamte Polymerisationsablauf unter kalter Atmosphäre bei - 4 Grad Celsius über zwanzig Stunden bis zur vollständigen Polymerisation aller Proben.

2.9 Hartgewebshistologie

Jede Probe wurde in bucco-oraler Richtung entlang der Längsachse des Implantates mit einer diamantierten Bandsäge (Exact, Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) geschnitten, mit dem Ergebnis von vier Abschnitten von 300 Mikrometer Dicke. Anschließend wurden die gesamten Proben mittels Acrylzement (Technovit 7210 VLC, Heraeus Kulzer, Wehrheim,

Deutschland) auf silanisierte Objektträger (Super Frost, Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland) aus Glas geklebt und mittels eines Tellerschleifgerätes (Exakt®, Apparatebau, Norderstedt) mit Schleifpapier aufsteigender Körnungszahl (320 bis 1000) bis auf eine endgültige Dicke von vierzig Mikrometer reduziert. Anschließend wurde jeder Schnitt vier Minuten mit Schleifpapier der Körnung 4000 poliert. Ein Exemplar jeder Probe wurde für die histomorphometrische Analyse verwendet und mit Masson-Goldner-Färbung versehen, während eine zweite Probe für die immunhistochemische Markierung vorbereitet wurde.

2.10 Masson-Goldner-Färbung

Die Masson-Goldner-Färbung eignet sich gut zur differenzierten Anfärbung von Bindegewebskomponenten. Dabei erscheinen Zellkerne blauschwarz, Zytoplasma rot, Kollagen grün und knöchernen Strukturen hellgrün.

Da in dieser Studie das Augenmerk auf die knöchernen Strukturen sowie die Weichgewebssituation um die Implantate gerichtet ist, eignet sich die Masson-Goldner-Färbung, um beide Strukturen mit ihren bindegewebigen Anteilen gemeinsam und gut differenziert darzustellen.

Im Rahmen der Masson-Goldner-Färbung kam folgendes Protokoll zur Anwendung:

Zu Beginn wurden die final polierten Schliffe mittels destillierten Wasser gespült, getrocknet und mit Luftdruck von sämtlichen Schleifrückständen befreit.

Vor dem eigentlichen Färbvorgang mussten die Schliffpräparate „entplastet“ (entharzt) werden um die Hydrophilizität der Präparate zu gewährleisten und so das erfolgreiche Eindringen der Farbstoffe zu ermöglichen.

Entplastung:

- 20 Minuten Bad in Xylol
- 20 Minuten Bad in Methoxyethylacetat
- 5 Minuten Bad in Aceton I
- 5 Minuten Bad in Aceton II

Protokoll der Masson-Goldner-Färbung:

- 3 Minuten Bad in Aqua dest.
- 5 Minuten Bad in Haemalaun

- 5 Minuten Bad in H₂O
- 17 Minuten Bad in Ponceau de Säurefuchsin
- Abspülen mit 1% Essigsäure
- 7 Minuten Bad in Orange G
- Abspülen mit 1% Essigsäure
- 8 Minuten Bad in Lichtgrün
- 1 Minute Bad in 1% Essigsäure
- 1 Minute Bad in 1% Essigsäure (anderes Bad wg. besserer Differenzierung)
- 1 Minute Bad in Aqua dest.
- 1 Minute Bad in 70% Alkohol
- 1 Minute Bad in 99,5% Alkohol
- 1 Minute Bad in Xylol I
- 2 Minuten Bad in Xylol II

2.11 Histomorphometrische Analyse

Die histomorphometrische Analyse sowie die mikroskopische Begutachtung wurden durch erfahrene Untersucher durchgeführt, denen die spezifischen Hintergründe des Experiments vorenthalten wurden.

Zur Bildgebung wurde eine an ein Lichtmikroskop (Olympus BX50, Olympus, Deutschland) angebrachte CCD-Kamera (Color View III, Olympus, Deutschland) verwendet. Die digitalen Bilder wurden in 200-facher Vergrößerung mittels einer Software (analySIS FIVE docu, Soft Imaging System, Münster, Deutschland) ausgewertet.

Folgende Parameter wurden jeweils mesial und distal der gefärbten Proben identifiziert:

IC - Implantatschulter

PM - marginaler Abschnitt der periimplantären Mukosa

aJE - apikale Extension des Saumepithels

CBI - höchster coronaler Knochen-Implantat-Kontakt

Folgende Distanzen wurden gemessen:

IC - PM, PM - aJE, aJE - CBI

Zusätzlich wurde der prozentuale BIC der Distanz von bukkaler BTB zu oraler BTB gemessen. Der BIC wurde zu allen Zeitpunkten gemessen, während die Messungen IC - PM und PM - aJE an den Tagen 4, 7, 14 und 28 vorgenommen wurden.

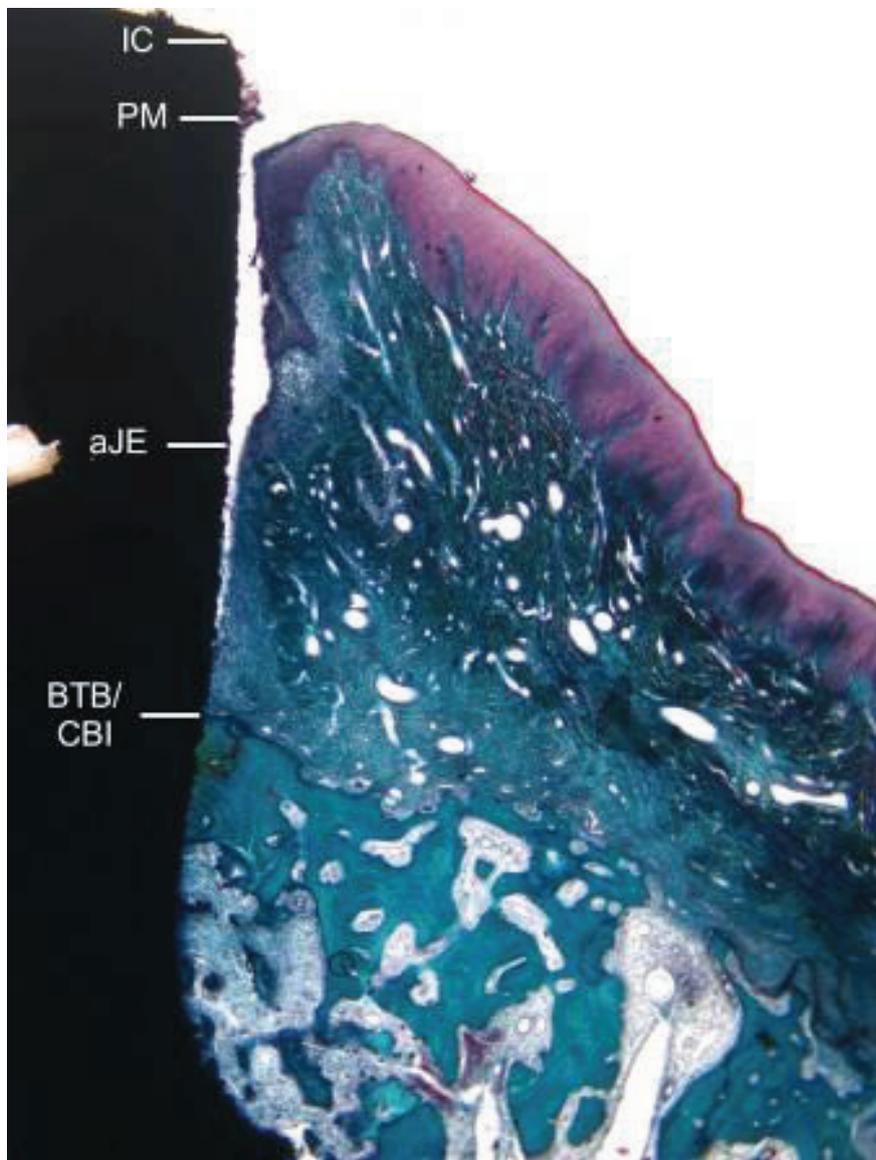


Abbildung 7: Darstellung der zu bestimmenden Messpunkte an einem Beispielpräparat

2.12 Immunhistochemische Markierung

Wie schon bei der Masson-Goldner-Färbung erfolgte die Reinigung der Schliffpräparate mittels destilliertem Wasser und Trocknung mit Luftdruck.

Alle Gewebeabschnitte wurden zum Entplasten in Xylol eingelegt (2 x 30 min.). Darauf folgte eine Behandlung mit 2-methoxyethylacetat (2 x 30 min.) und Aceton (2 x 5 min.). Nach Rehydration in phosphatgepufferter Kochsalzlösung wurde die Antigen-Demaskierung durchgeführt, indem die Schnitte für 15 Minuten in Trypsin (PAA Laboratories, Pasching, Österreich) (0,05% in phosphatgepufferter Kochsalzlösung) bei 37 Grad Celsius inkubiert wurden. Nach Auswaschen mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung wurde die Aktivität der endogenen Peroxidase mit 0,9%igem hydrogenem Peroxid in phosphatgepufferter Kochsalzlösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur abgefangen. Anschließend wurden die Proben gewaschen und unspezifische Bindungsstellen mit einer Blockierlösung (DakoCytomation, Hamburg, Deutschland) für 30 Minuten geblockt. Es folgte die Applikation von primären monoklonalen Antikörpern der Maus gegen Transglutaminase II (Labvision, Fremont, USA) (Angiogenese) (Verdünnung 1: 40), Osteocalcin (Verdünnung 1: 40) und unspezifischen Antikörpern (negative Kontrolle) auf die Proben. Diese wurden in einer feuchten Kammer über Nacht bei 8 Grad Celsius inkubiert. Im Anschluss wurden die Proben erneut in phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen und mit sekundären biotinylierten anti-Maus-Antikörpern (DakoCytomation, Hamburg, Deutschland) (Verdünnung 1: 50) für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach wiederholter Wäsche mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung wurden die vorhandenen Antikörper-Antigen-Komplexe mittels Streptavidin-Peroxidase-Lösung (Verdünnung 1: 250) und AEC (3- amino- 9 ethylcarbazol) (Dako) als Chromogen sichtbar gemacht. Abschließend wurden alle Proben in Sigma Crystal Mount Aqueous Mounting Medium mit einem Deckglas eingedeckelt.

2.13 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels einer kommerziell verfügbaren Software (SPSS 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Mittelwerte und Standardabweichungen des BIC, IC-PM, PM-aJE und aJE-CBI wurden für jede Gruppe bei jedem Hund berechnet. Die Berechnung des BIC basierte auf den Mittelwerten entweder der Ober- oder Unterkiefer der unterschiedlichen Gruppen, während die Berechnungen der Mittelwerte des IC-PM, PM-aJE und aJE-CBI der Ober- und Unterkiefer kombiniert wurden. Der Datensatz wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Test für die Normalverteilung untersucht. Für die statistische Auswertung der Veränderung

innerhalb der Gruppen über die Versuchszeit wurde der t-Test verwendet, für den Vergleich zwischen den Gruppen der unpaarige t -Test. Der Alpha Fehler (Fehler erster Art) wurde bei 0,05 angesetzt.

3 Ergebnisse

Die postoperative Heilungsphase verlief bei allen Hunden ohne Besonderheiten. Es konnten keine Komplikationen wie allergische Reaktionen auf verwendete Medikamente oder Materialien, Abszesse oder Wundinfektionen während des gesamten Versuchsablaufes beobachtet werden.

Die Mittelwerte und Prozentanteile jeder Versuchsgruppe von IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI und BIC zu allen Heilungszeitpunkten sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt:

Tabelle 1: BIC zu den Heilungszeitpunkten (1, 4, 7, 14 und 28 Tage)

Gruppe	Tag	OK	UK
M-SLA	1	29,0 ± 13,8	45,7 ± 15,2
SLA-SLA	1	34,7 ± 12,9	42,0 ± 17,4
modA	1	36,6 ± 10,5	52,5 ± 6,6
modSLA	1	34,9 ± 9,6	50,4 ± 11,4
M-SLA	4	34,2 ± 15,5	49,9 ± 0,65
SLA-SLA	4	38,0 ± 6,8	47,8 ± 9,3
modA	4	37,5 ± 11,8	52,5 ± 5,7
modSLA	4	40,2 ± 5,9	50,4 ± 7,5
M-SLA	7	43,9 ± 5,4	59,0 ± 5,7
SLA-SLA	7	43,0 ± 13,1	50,2 ± 13,7
modA	7	55,4 ± 10,2*	64,2 ± 10,2
modSLA	7	57,5 ± 8,6*	66,2 ± 6,8*
M-SLA	14	53,8 ± 3,5	59,3 ± 5,0
SLA-SLA	14	53,0 ± 7,8	57,2 ± 9,1
modSLA	14	65,2 ± 9,0*	71,9 ± 4,0
modSLA	14	65,6 ± 5,4*	70,3 ± 4,2*
M-SLA	28	60,8 ± 6,8	65,1 ± 10,3
SLA-SLA	28	56,6 ± 15,1	68,7 ± 4,7
modSLA	28	74,0 ± 11,4†	76,0 ± 6,0
modSLA	28	73,3 ± 2,9'	79,8 ± 12,1

* Signifikant höher im Vergleich zu den Gruppen M-SLA und SLA-SLA ($p < 0,001$; unpaariger t-Test)

† Signifikant höher im Vergleich zu den Gruppen M-SLA und SLA-SLA ($p < 0,01$; unpaariger t-Test)

Tabelle 2: Mittelwerte jeder Versuchsgruppe von IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI zu allen Heilungszeitpunkten (1, 4, 7, 14 und 28 Tage)

Gruppe	Tag	PM-aJE	aJE-CBI	IC-PM
M-SLA	4	2,0 ± 0,5	NA	0,3 ± 0,5
SLA-SLA	4	2,0 ± 0,4	NA	0,3 ± 0,4
modA	4	2,4 ± 0,6	NA	0,3 ± 0,5
modSLA	4	2,2 ± 0,8	NA	0,3 ± 0,4
M-SLA	7	1,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,2 ± 0,4
SLA-SLA	7	1,9 ± 0,6	0,5 ± 0,3	0,1 ± 0,2
modA	7	1,9 ± 0,9	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,2
modSLA	7	1,6 ± 0,7	0,9 ± 0,5	0,6 ± 0,5
M-SLA	14	1,9 ± 0,7	0,3 ± 0,3*	0,2 ± 0,4
SLA-SLA	14	1,7 ± 0,7	0,9 ± 0,4	0,3 ± 0,4
modA	14	1,9 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,3 ± 0,4
modSLA	14	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,5 ± 0,3
M-SLA	28	1,7 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,4
SLA-SLA	28	1,8 ± 0,6	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,4
modSLA	28	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,4	0,3 ± 0,4
modSLA	28	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4†	0,4 ± 0,3

* Signifikant niedriger im Vergleich zu den Gruppen SLA-SLA, modA-modSLA und modSLA-modSLA ($p < 0,001$; unpaariger t-Test)

† Signifikant höher im Vergleich zu den Gruppen M-SLA und SLA-SLA ($p < 0,01$; unpaariger t-Test)

3.1 Ergebnisse pro Tag

3.1.1 1. Tag

Am ersten Tag konnte in allen Gruppen beobachtet werden, dass das subepitheliale Bindegewebe durch einen Spalt von der Implantatoberfläche getrennt war. Einzig die Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA zeigten lokalisierte Bereiche mit einer leichten Verbindung mit angrenzenden Fibroblasten und Kollagenfasern. In diesen Bereichen war in der immunhistochemischen Analyse eine intensive Transglutaminase-Aktivität sichtbar. Die höchste Aktivität konnte bei modSLA-modSLA Oberflächen nachgewiesen werden.

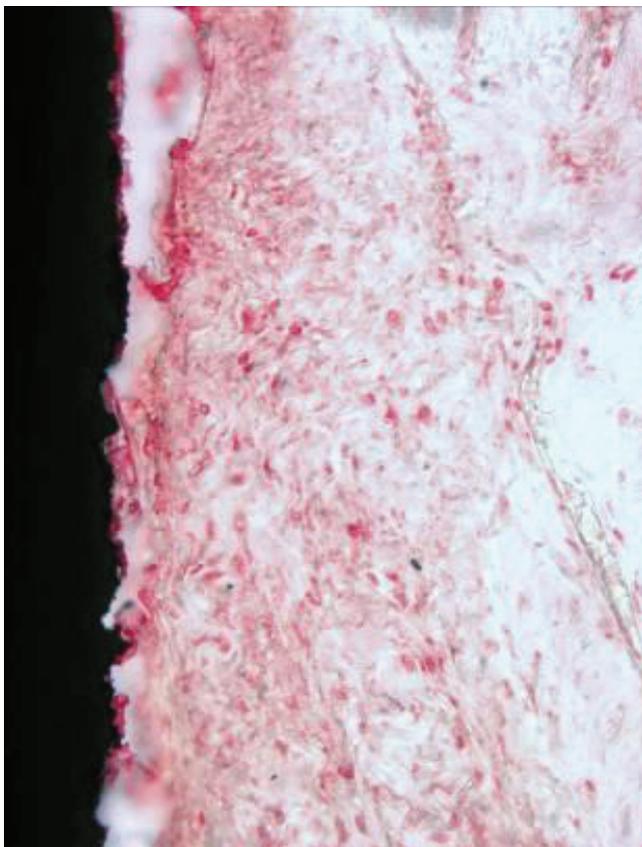


Abbildung 8: An Tag 1 zeigten sich im transmukosalen Anteil der Implantate kleine Areale mit einer feinen Verbindung zwischen Kollagenfasern und Implantatoberfläche bei positiver Transglutaminasereaktion (1. Tag, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).

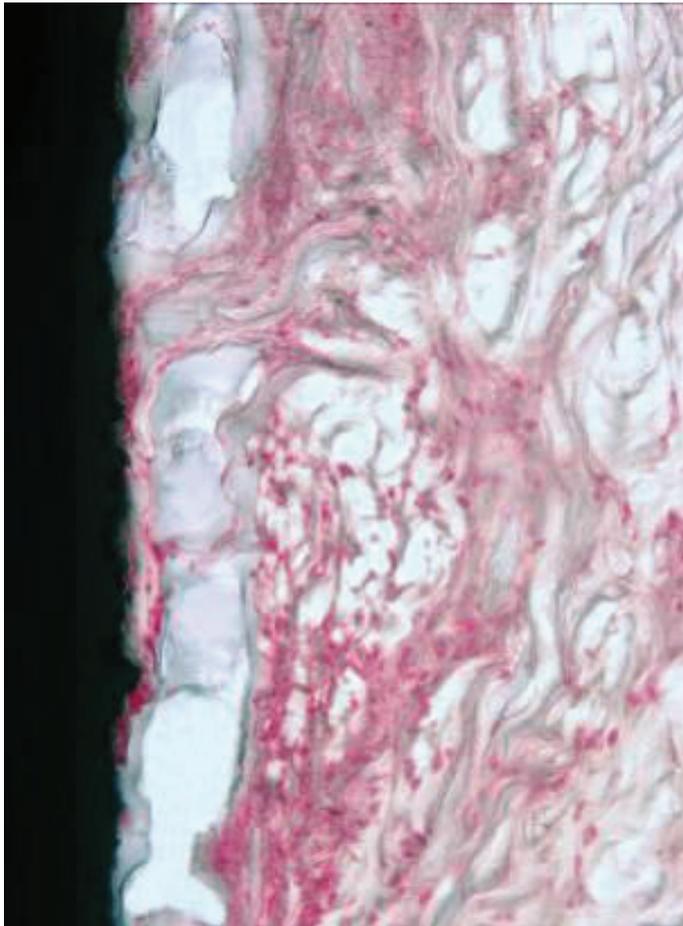


Abbildung 9: An Tag 1 zeigten sich im transmukosalen Anteil der Implantate kleine Areale mit einer feinen Verbindung zwischen Kollagenfasern und Implantatoberfläche bei positiver Transglutaminasereaktion (1. Tag, modSLA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).

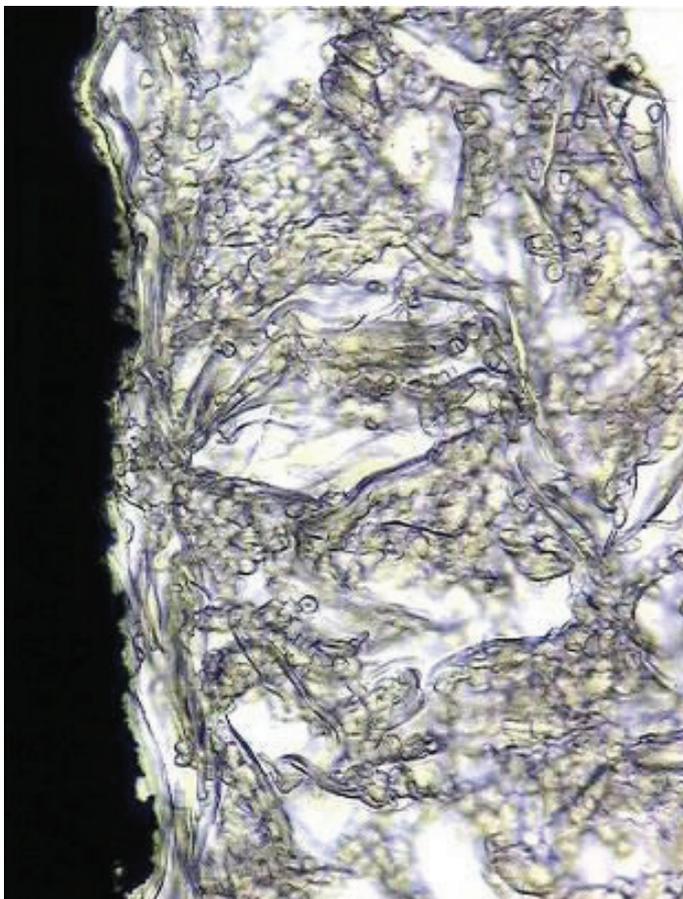


Abbildung 10: Negative Kontrolle der Transglutaminasereaktion (1. Tag, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).

Der enossale Anteil jedes Implantates war stabil in den kortikalen und spongiösen Knochenanteilen verankert. Nur im Bereich der äußersten Spitzen der Implantatwindungen war ein leichter Abstand zum wandständigen Alveolarknochen erkennbar. Im inneren Bereich der Implantatwindungen befand sich bei beiden Gruppen ein Blutkoagulum gemischt mit Resten von kortikalen und spongiösen Knochenpartikeln. Die Stabilisation des Blutkoagulums konnte deutlich in den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA als feste Anheftung des Koagels an die Implantatoberfläche beobachtet werden (Abbildung 11).

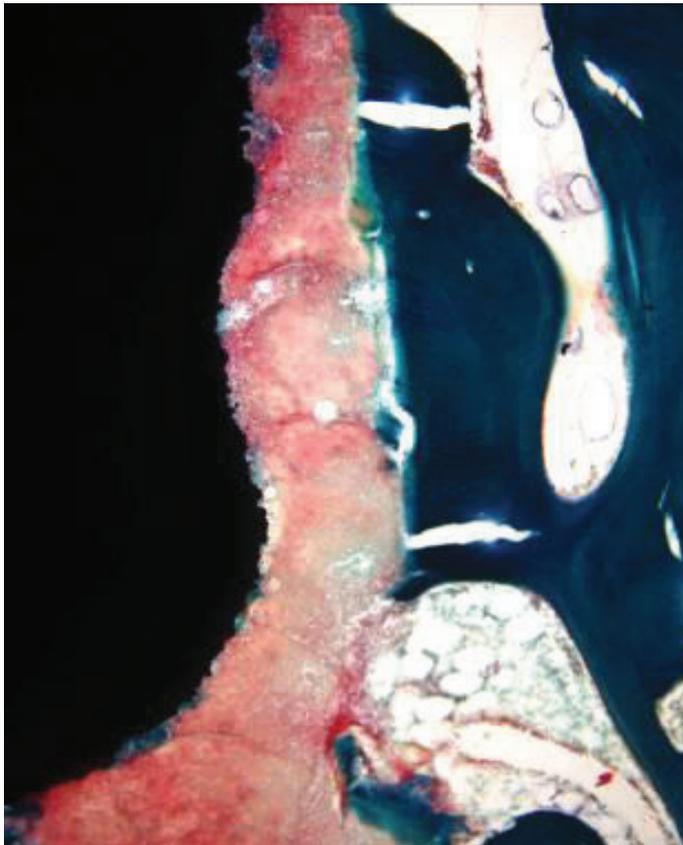


Abbildung 11: Stabilisation des Blutkoagulums an der enossalen Oberfläche der Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA (1. Tag modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

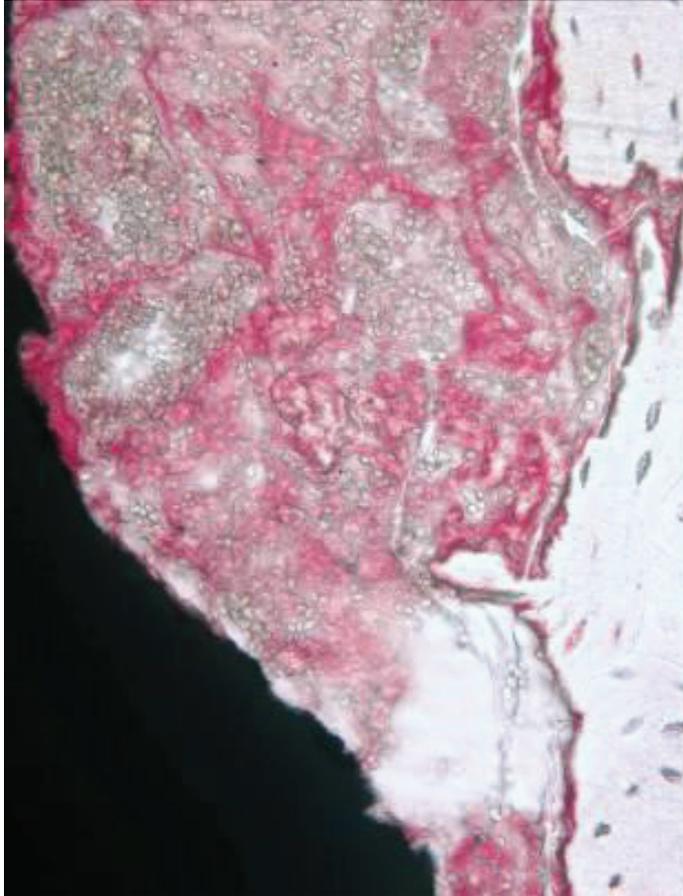


Abbildung 12: In der provisorischen Bindegewebsmatrix konnte eine intensive Transglutaminasereaktivität nachgewiesen werden (1. Tag, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).



Abbildung 13: Negative Kontrolle der Transglutaminasereaktion (1. Tag, mod-SLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

Die Histomorphometrische Analyse zeigte vergleichbare Durchschnittswerte des BIC in allen Gruppen ($p > 0,05$, unpaariger t-Test) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 1

Tag 1		
Gruppe	Oberkiefer	Unterkiefer
M-SLA	29,0 ± 13,8	45,7 ± 15,2
SLA-SLA	34,7 ± 12,9	42,0 ± 17,4
modA-modSLA	36,6 ± 10,5	52,5 ± 6,6
modSLA-modSLA	34,9 ± 9,6	50,4 ± 11,4

3.1.2 4. Tag

Während die Durchschnittswerte von IC-PM in allen Gruppen vergleichbar waren ($p > 0,05$, unpaariger t-Test), konnten bei PM-aJE innerhalb der verschiedenen Gruppen einige Abweichungen festgestellt werden. In der Gruppe M-SLA tendierte aJE auf der Höhe von BTB zu stoppen, während in den Gruppen SLA-SLA, modA-modSLA und modSLA-modSLA aJE innerhalb des enossalen Anteils des Implantatbettes proliferierte (Abbildung 9 und 10 sowie Tabelle 4).

Tabelle 4: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 4

Tag 4			
Gruppe	PM-aJE	aJE-CBI	IC-PM
M-SLA	2,0 ± 0,5	NA	0,3 ± 0,5
SLA-SLA	2,0 ± 0,4	NA	0,3 ± 0,4
modA-modSLA	2,4 ± 0,6	NA	0,3 ± 0,5
modSLA-modSLA	2,2 ± 0,8	NA	0,3 ± 0,4

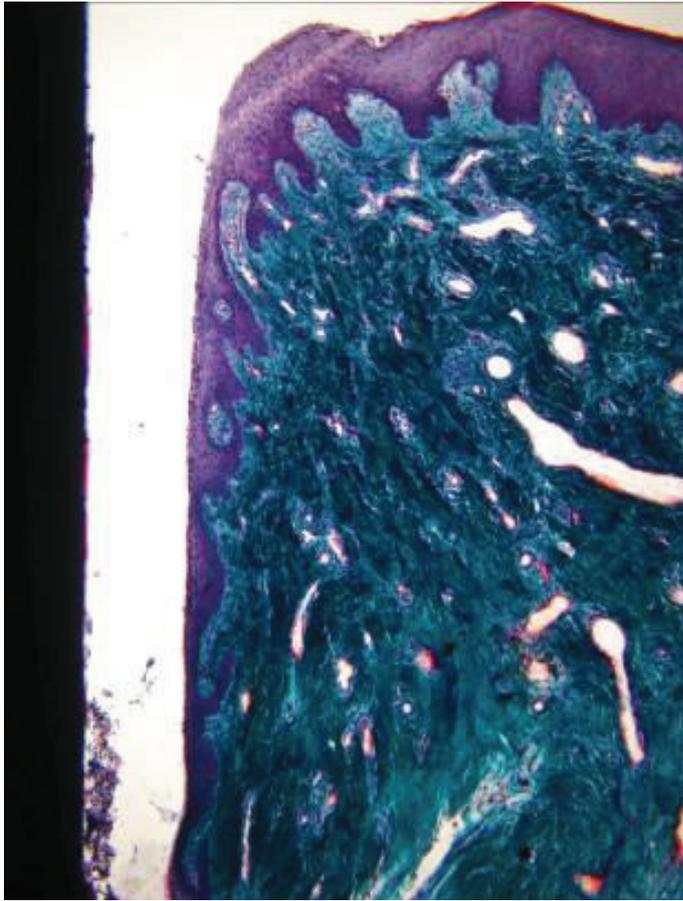


Abbildung 14: An Tag 4 konnte bei allen Gruppen ein Wachstum des Saumepithels in die Tiefe des endossalen Anteils des Implantatbettes beobachtet werden (M-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

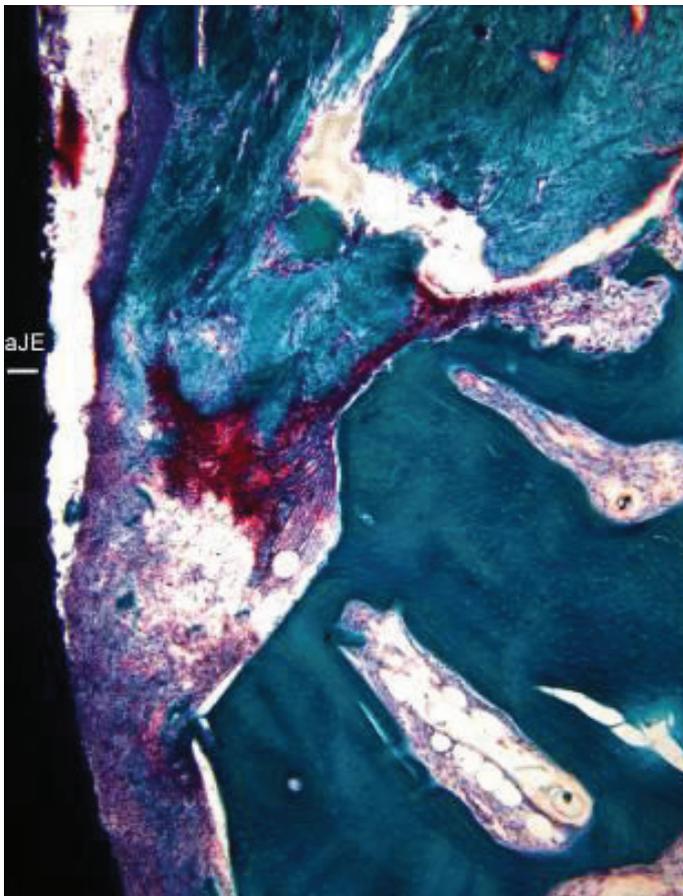


Abbildung 15: An Tag 4 konnte bei allen Gruppen ein Wachstum des Saumepithels in die Tiefe des endossalen Anteils des Implantatbettes beobachtet werden (M-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Hingegen zeigten zwei Proben in der Gruppe modSLA-modSLA eine dichte Verbindung von subepitheliales Bindegewebe zur Implantatoberfläche, welche das Wachstum des Saumepithels nach apikal verhindert (Abbildung 16 und 17).

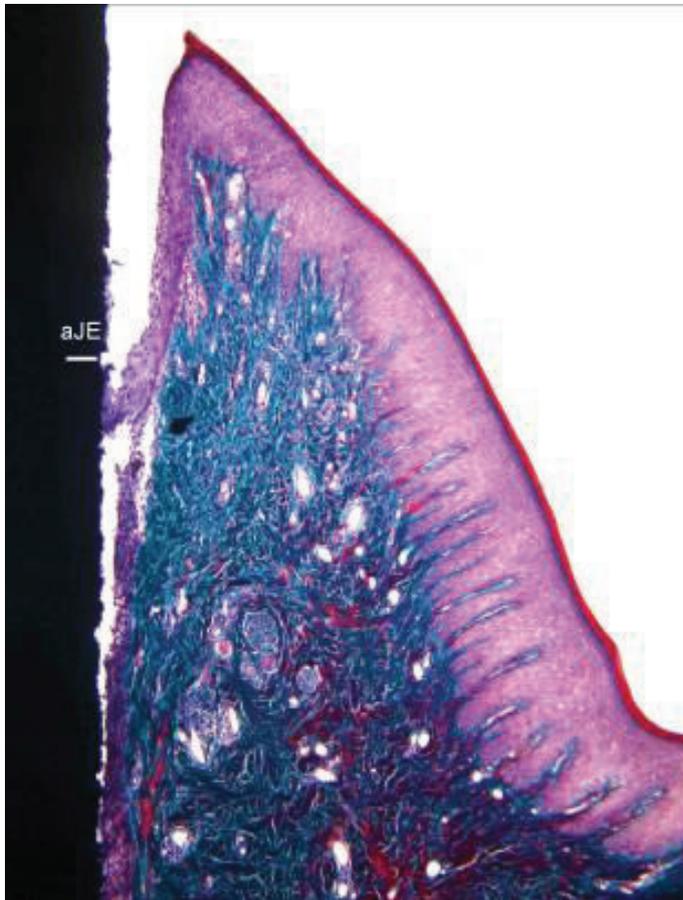


Abbildung 16: Dichte Verbindung von subepitheliales Bindegewebe zu Implantatoberfläche mit Verhinderung des Wachstums des Saumepithels nach apikal (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

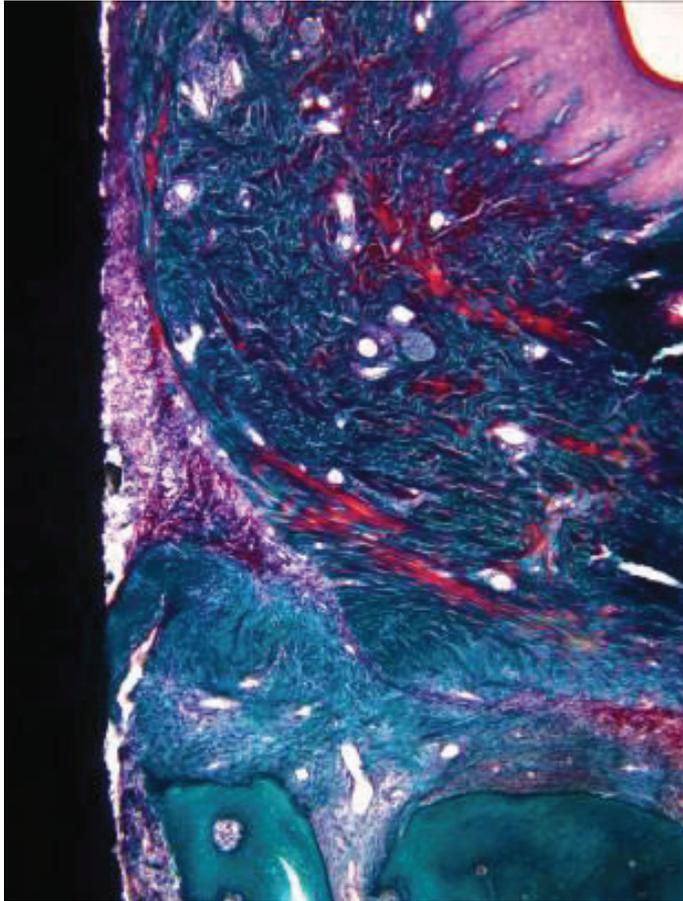


Abbildung 17: Dichte Anheftung des subepithelialen Bindegewebes an die Implantatoberfläche und Verhinderung des Wachstums des Saumepithels in apikale Richtung (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

In allen Gruppen war das Saumepithel häufig durch einen Spalt von der entsprechenden Implantatoberfläche getrennt (Abbildung 14 und 15).

Im enossalen Implantatbereich der Gruppen M-SLA und SLA-SLA sowie modA-modSLA und modSLA-modSLA war das Blutkoagulum überwiegend durch lockeres Bindegewebe ersetzt. Die Bindegewebsmatrix angrenzend an der modSLA-Oberfläche zeigte eine erhöhte Dichte kollagener Faserbündel sowie erste Zeichen von Aktivität von Osteocalcin-Antigenen (Abbildung 18).

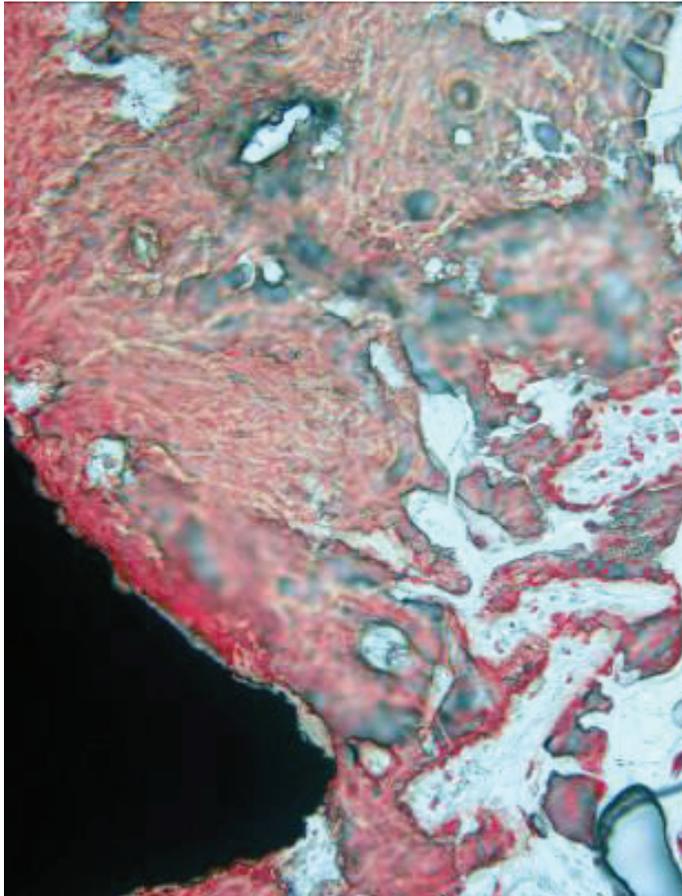


Abbildung 18: Erste Zeichen einer Osteocalcin-Antigen-Aktivität am enossalen Anteil der modSLA-Oberfläche (Tag 4, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, OC-Färbung).

Des Weiteren wurde durch immunhistochemische Färbung für Transglutaminase eine Neuf ormation von vaskulären Strukturen sichtbar. Diese aus den spongiösen Anteilen des wandständigen Alveolarknochen stammenden Blutgefäße zeigten eine regelmäßige Einsprossung in die provisorische Bindegewebsmatrix. Im Unterschied zu den Implantaten M-SLA und SLA-SLA konnte man im Bindegewebe angrenzend an die Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA ein dichtes Netzwerk vaskulärer Strukturen beobachten (Abbildungen 19 und 20).

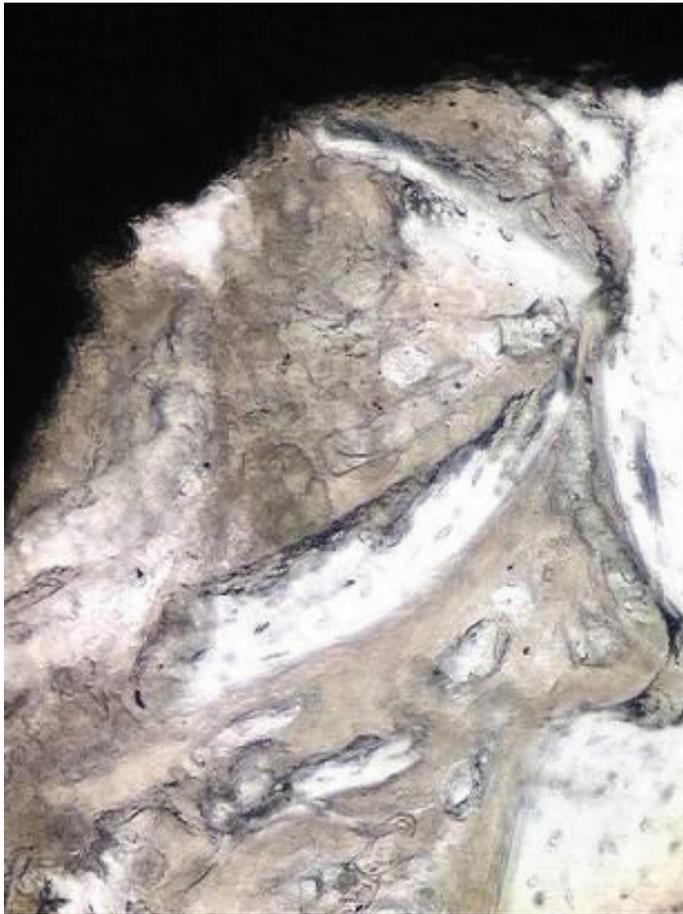


Abbildung 19: Negative Kontrolle Osteocalcin (Tag 4, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, TG-Färbung).

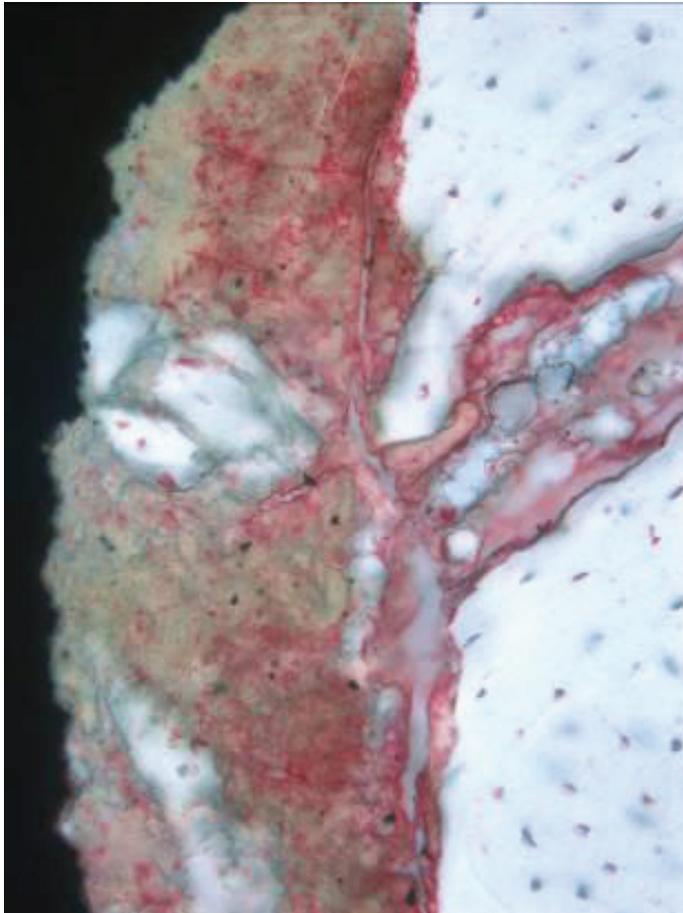


Abbildung 20: Einsprossung von Blutgefäßen aus der Spongiosa des wandständigen Alveolarknochens in die provisorische Bindegewebsmatrix (Tag 4, M-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

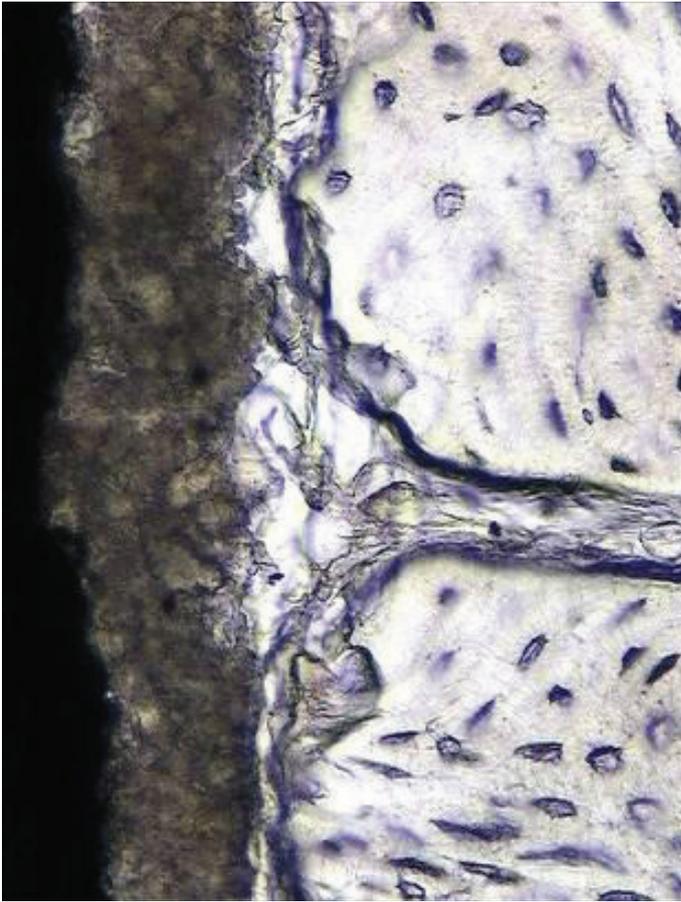


Abbildung 21: Negative Kontrolle Transglutaminase (Tag 4, M-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

In diesen beiden Gruppen machte die Masson-Goldner-Färbung kleine Bereiche mit neu gebildetem Knochen sichtbar, welche den wandständigen Alveolarknochen, ortständige Knochenpartikel sowie die Implantatoberfläche verbinden (Abbildung 22).

Diese Bereiche waren durch die Präsenz eines Infiltrats gemischter Entzündungszellen charakterisiert.

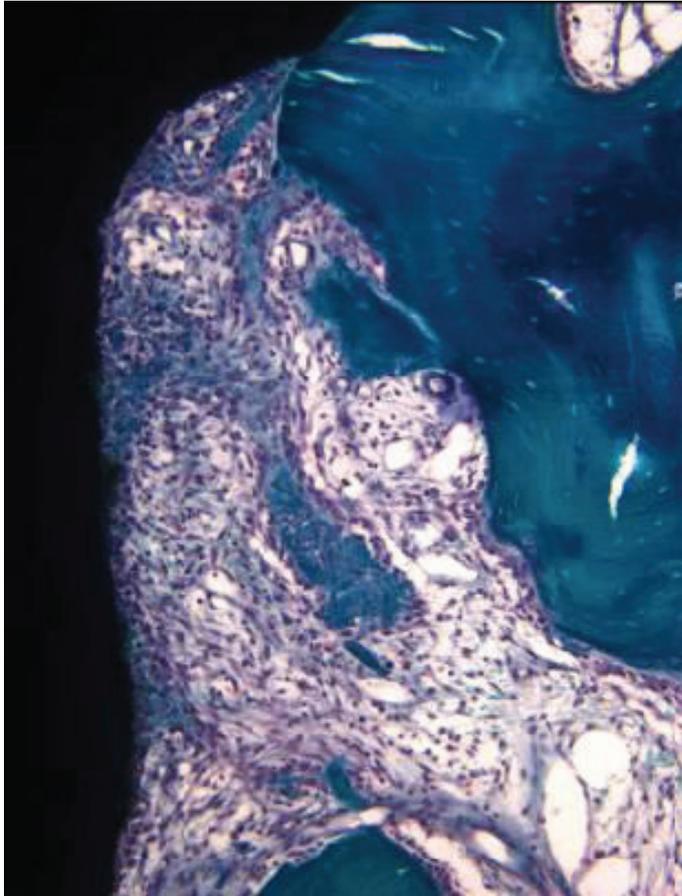


Abbildung 22: Brückenbildung und Auffüllung des Spaltes mit jungem Knochen und ortständigen Knochenpartikeln zur Implantatoberfläche (4. Tag, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, , MG-Färbung).

Die Durchschnittswerte des BIC waren in allen Gruppen vergleichbar ($p > 0,05$, unpaariger t-Test) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 4

Tag 4		
Gruppe	Oberkiefer	Unterkiefer
M-SLA	34,2 ± 15,5	49,9 ± 0,65
SLA-SLA	38,0 ± 6,8	47,8 ± 9,3
Moda-modSLA	37,5 ± 11,8	52,5 ± 5,7
modSLA-modSLA	40,2 ± 5,9	50,4 ± 7,5

3.1.3 7. Tag

Während die Durchschnittswerte von IC-PM erneut vergleichbar waren ($p > 0,05$, unpaariger t-Test), stiegen die die Werte für PM-aJE signifikant in den Gruppen M-SLA, modA-modSLA und modSLA-modSLA ($p < 0,01$, paariger t-Test). Die Unterschiede der Durchschnittswerte von PM-aJE und aJE-CBI zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p > 0,05$, unpaariger t-Test) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 7

Tag 7			
Gruppe	PM-aJE	aJE-CBI	IC-PM
M-SLA	1,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,2 ± 0,4
SLA-SLA	1,9 ± 0,6	0,5 ± 0,3	0,1 ± 0,2
modA-modSLA	1,9 ± 0,9	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,2
modSLA-modSLA	1,6 ± 0,7	0,9 ± 0,5	0,6 ± 0,5

Während das Saumepithel in allen Gruppen häufig durch einen Spalt von der Implantatpoberfläche getrennt war, zeigte das subepitheliale Bindegewebe zu den Implantatoberflächen von modA-modSLA und modSLA-modSLA einen festen Kontakt. Besonders die angehefteten Fibroblasten und Kollagenfasern der inneren Zone zeigten eine Organisation senkrecht zur Implantatoberfläche (Abbildung 23 und 24).

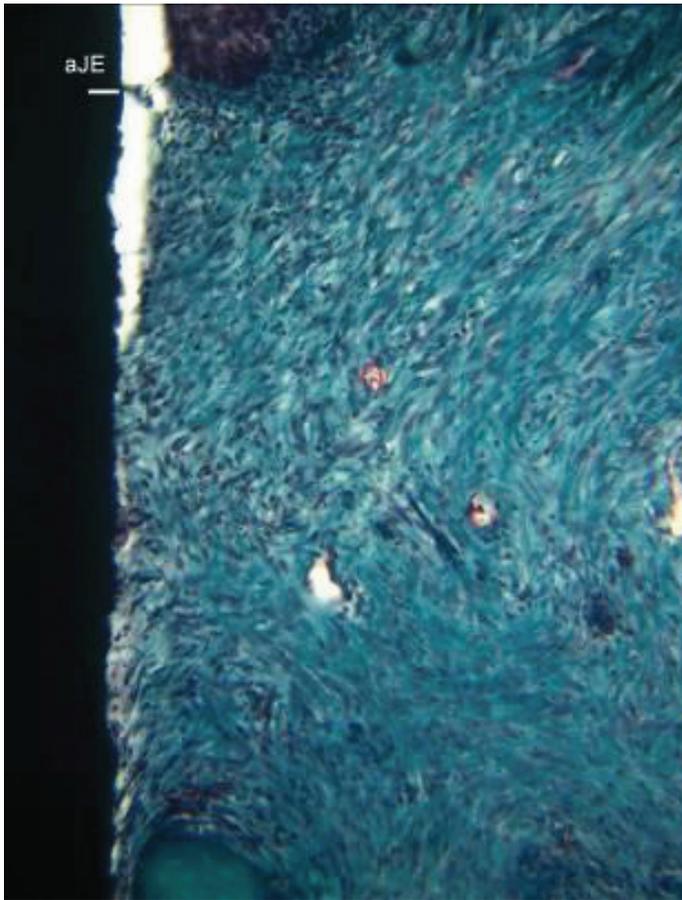


Abbildung 23: An Tag 7 zeigten alle Gruppen einen signifikant geringeren Wert für PM-aJE und erhöhte Werte für aJE-CBI. Das subepitheliale Bindegewebe schien in nahem Kontakt mit den modA-SLA und modSLA-modSLA (modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

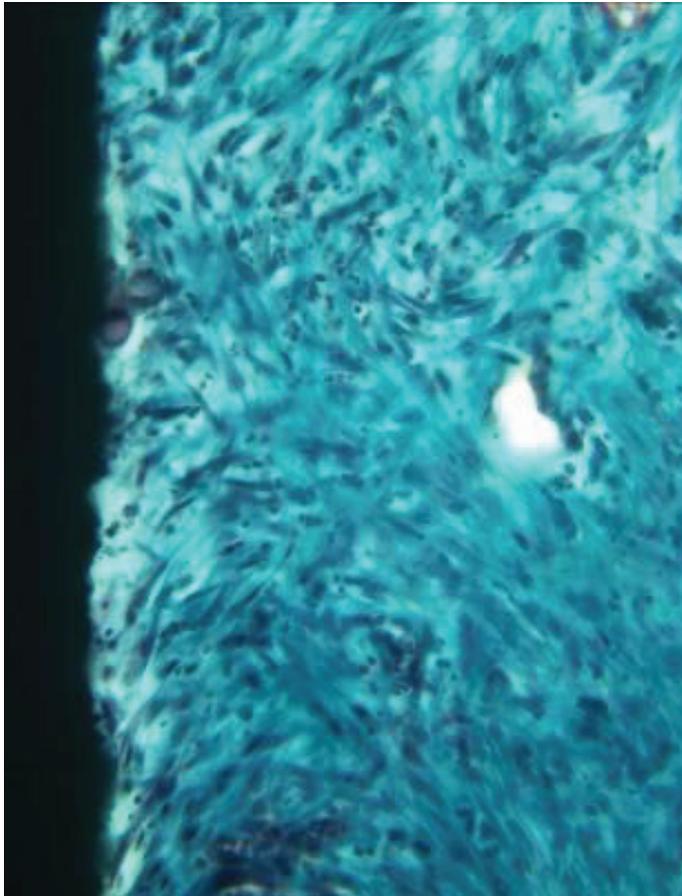


Abbildung 24: Adhärenente Fibroblasten und Kollagenfasern mit teilweise senkrechter Ausrichtung zur Implantatoberfläche (400-fache Vergrößerung von Abbildung 23).

Am enossalen Anteil der Implantate M-SLA und SLA-SLA konnte am angrenzenden Bindegewebe eine erhöhte Dichte kollagener Faserbündel sowie kleine Bereiche mit neugeformten Knochen trabekeln beobachtet werden, die durch positive Osteocalcinfärbung gesäumt wurden. Nach Erreichen der Implantatoberfläche war ein lineares Wachstum der Knochen trabekel entlang der Titanoberfläche erkennbar (Abbildung 25).

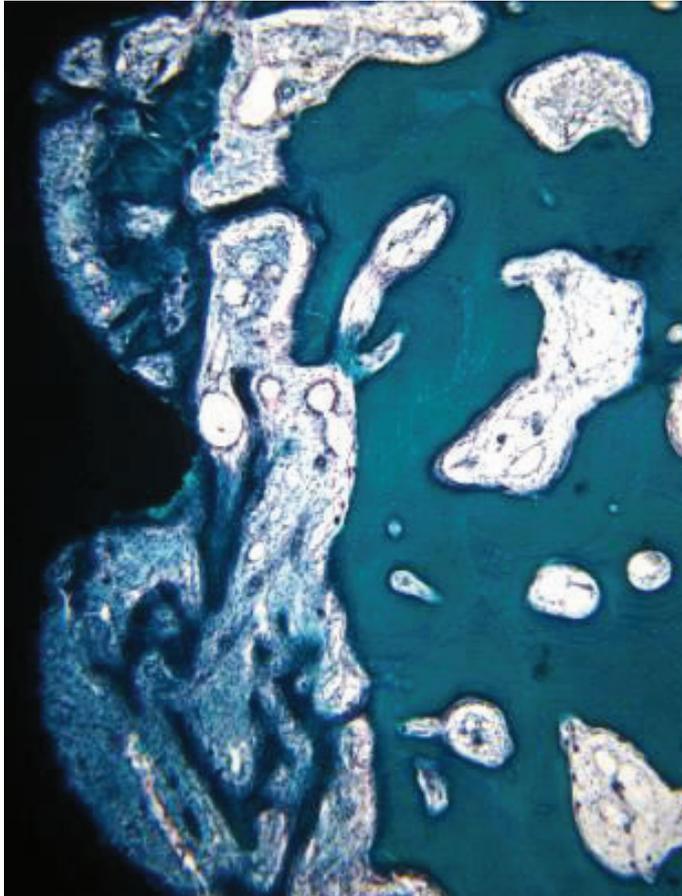


Abbildung 25: Neugebildete Trabekel von Geflechtknochen an einem Implantat der Gruppe M-SLA (Tag 7, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Vor allem bei den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA zeigte sich eine gesteigerte Mineralisation von neuem trabekulären Knochen über größere Bereiche der enossalen Oberfläche (Abbildung 26).

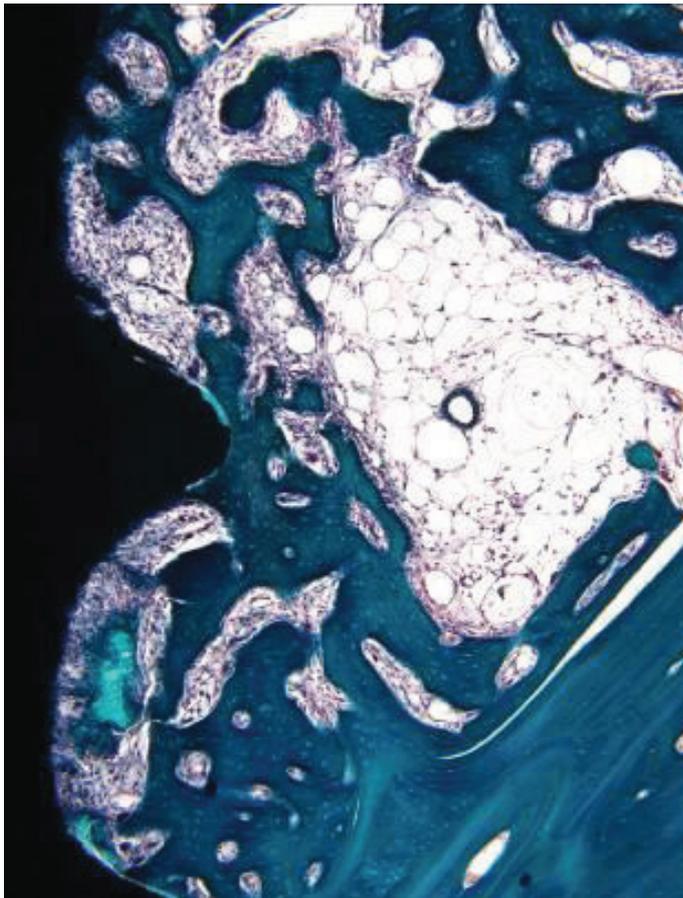


Abbildung 26: Implantate modA-modSLA, welche ein erhöhtes Gehalt an mineralisierter Matrix enthalten (Tag 7, modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

In beiden Gruppen konnte die immunhistochemische Färbung für Transglutaminase eine direkte Korrelation zwischen Blutgefäßen und Knochenneubildung nachweisen. Speziell das dichte Netzwerk von Blutgefäßen schien von neugebildeten Trabekeln von Geflechtknochen umgeben zu sein.

Die Durchschnittswerte für den BIC waren für die Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA in Ober- sowie im Unterkiefer signifikant am höchsten ($p < 0,001$, unpaariger t-Test) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Werte für BIC aller Gruppen für Tag 7

Tag 7		
Gruppe	Oberkiefer	Unterkiefer
M-SLA	43,9 ± 5,4	59,0 ± 5,7
SLA-SLA	43,0 ± 13,1	50,2 ± 13,7
modA-modSLA	55,4 ± 10,2	64,2 ± 10,2
modSLA-modSLA	57,5 ± 8,6	66,2 ± 6,8

3.1.4 14. Tag

An Tag 14 waren die Durchschnittswerte von IC-PM erneut in allen Gruppen vergleichbar ($p > 0,05$, paariger t-Test). Die Durchschnittswerte von PM-aJE sanken leicht in den Gruppen SLA-SLA, modA-modSLA und modSLA-modSLA und stiegen in der Gruppe M-SLA ($p > 0,05$, unpaariger t-Test) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 14

Tag 14			
Gruppe	PM-aJE	aJE-CBI	IC-PM
M-SLA	$1,9 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,4$
SLA-SLA	$1,7 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,4$
modA-modSLA	$1,9 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,4$
modSLA-modSLA	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,3$

In den Gruppen, in welchen die Werte für PM-aJE leicht gesunken waren, konnte bei der histologischen Untersuchung eine Resorption des angrenzenden kristallinen Alveolarknochens beobachtet werden. Diese Beobachtung wurde durch die deutlich erkennbare Anwesenheit von mehrkernigen Riesenzellen unterstützt (Abbildung 27).

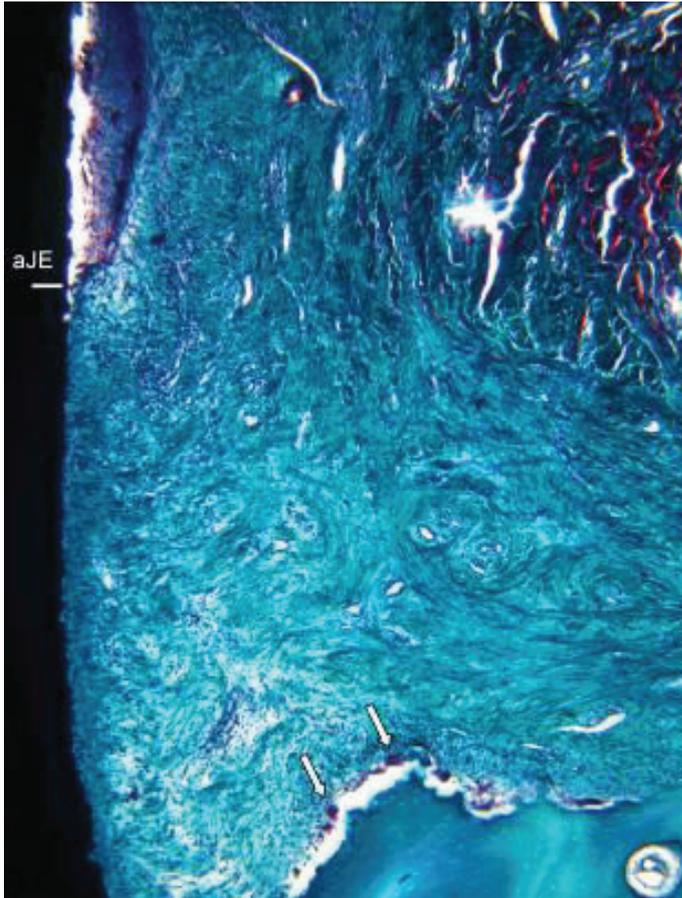


Abbildung 27: Resorptionsvorgänge im krestalen Anteil des Alveolarknochens durch mehrkernige Osteoklasten (Pfeile) an Tag 14 (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Die Werte von aJE-CBI stiegen signifikant in der Gruppe SLA-SLA und modA-modSLA ($p < 0,001$, paariger t-Test). Die niedrigsten Werte für aJE-CBI wurden in der Gruppe M-SLA beobachtet ($p < 0,01$, paariger t-Test). Während die Implantate M-SLA und SLA-SLA immer noch durch einen Spalt vom Saumepithel getrennt waren, zeigte sich bei den Oberflächen modA-modSLA und modSLA-modSLA ein dichter Kontakt zur Implantatoberfläche. Des Weiteren wurde sichtbar, dass das an die Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA angrenzende suprakrestale Bindegewebe gut organisierte Kollagenfasern und zahlreiche Blutgefäße aufwies, welche nicht mehr in verschiedene Zonen unterschieden werden konnten (Abbildung 28).

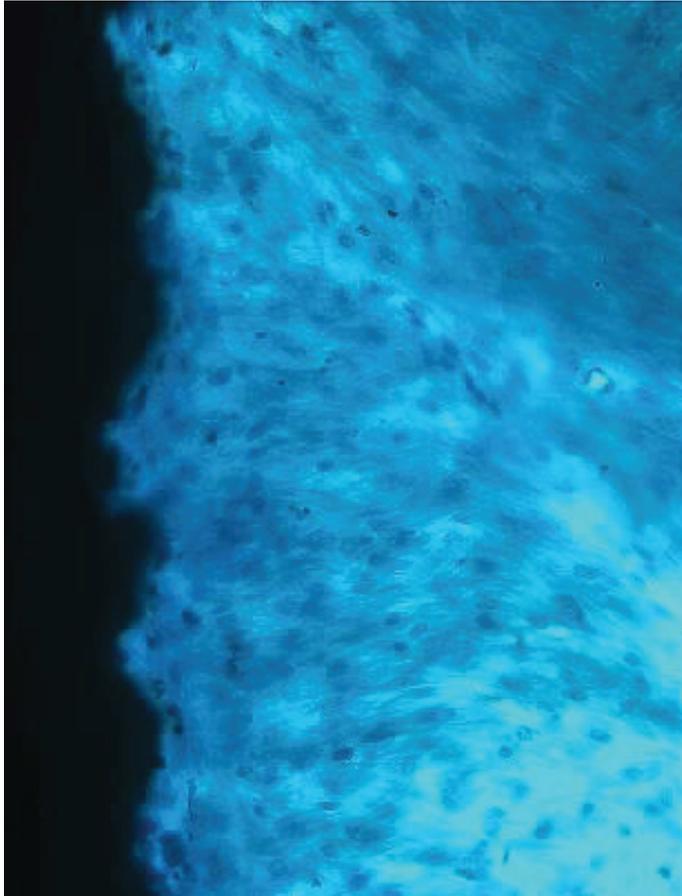


Abbildung 28: Einige proliferierende Kollagenfasern mit vertikaler Ausrichtung und Anheftung an die Implantatoberfläche im Bereich des suprakrestalen Bindegewebes bei den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA (modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, MG-Färbung).

Einige Kollagenfasern zeigten einen parallelen Verlauf, während andere begannen sich senkrecht zur Implantatoberfläche zu orientieren und anzulagern. Jedoch konnten bei den Implantatoberflächen M-SLA und SLA-SLA lediglich parallel verlaufende Kollagenfasern und wenig Blutgefäße beobachtet werden (Abbildung 29 und 30).

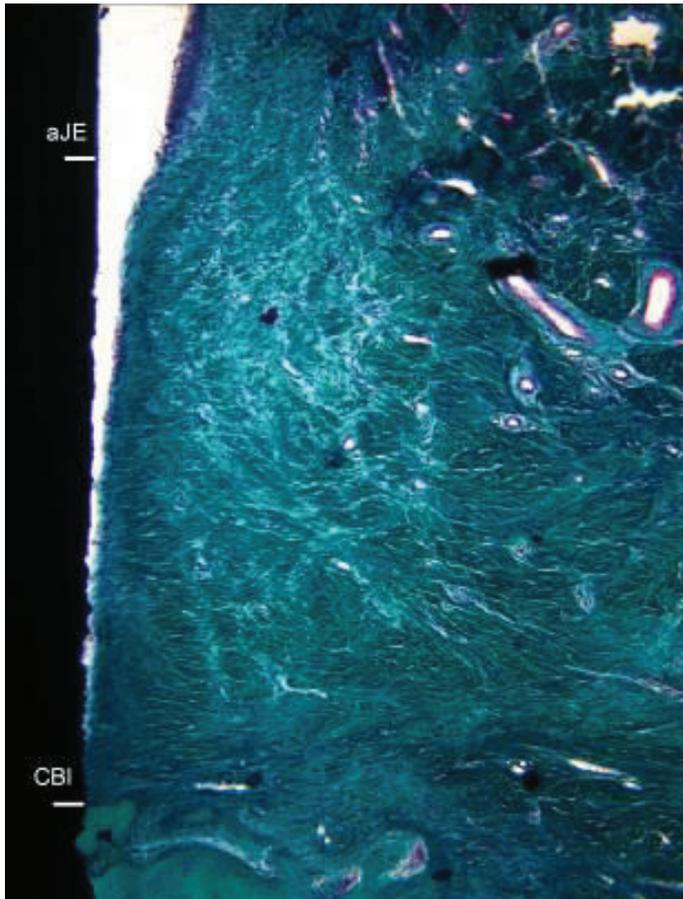


Abbildung 29: Implantatoberfläche der Gruppe M-SLA mit parallel verlaufenden Kollagenfasern. (M-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

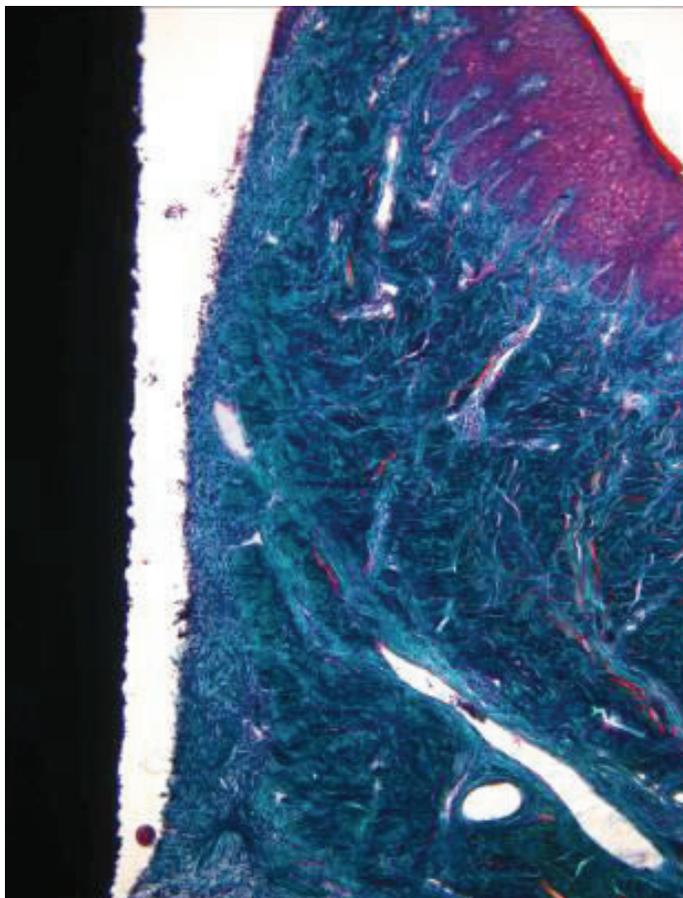


Abbildung 30: Paralleler Faserverlauf an einer Implantatoberfläche der Gruppe SLA-SLA (SLA-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Im Vergleich zu Tag 7 schienen die Kollagenfasern einen dichteren Kontakt zur Titanoberfläche aufzuweisen, vor allem im suprakrestalen Bereich. Die Peripherie der suprakrestalen Zone war von gut vaskularisiertem Bindegewebe, geformt aus Kollagenfasern mit unterschiedlicher Ausrichtung, umgeben.

Die Wundheilung innerhalb der enossalen Anteile der Implantate M-SLA und SLA-SLA sowie modA-modSLA und modSLA-modSLA war hauptsächlich durch die laufenden Knochenneubildungs- und Reifungsprozesse geprägt. Die Implantate M-SLA und SLA-SLA zeigten eine erhöhte Kondensation von neugebildeten Knochen in die Implantatwindungen und somit einen gesteigerten Implantat-Knochen-Kontakt. Im Vergleich war bei den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA ein Ersatz des lockeren primären Geflechtknochens durch fest haftenden Faserknochen an der Implantatoberfläche sichtbar. In beiden Gruppen wurde die Reifung des neugebildeten Knochens durch die Entwicklung von primären Osteonen begleitet.

Die Durchschnittswerte des BIC waren bei den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA in Ober- und Unterkiefer signifikant am höchsten ($p < 0,001$, unpaariger t-Test) (Tabelle 8).

Tabelle 9: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 14

Tag 14		
Gruppe	Oberkiefer	Unterkiefer
M-SLA	53,8 ± 3,5	59,0 ± 35,0
SLA-SLA	53,0 ± 7,8	57,2 ± 9,1
modA-modSLA	65,0 ± 29,0	71,9 ± 4,0
modSLA-modSLA	65,6 ± 5,4	70,3 ± 4,2

3.1.5 28. Tag

Die Durchschnittswerte für IC-PM und PM-aJE waren erneut in allen Gruppen vergleichbar ($p > 0,05$, paariger t-Test, unpaariger t-Test). In der Gruppe M-SLA konnte ein signifikant erhöhter Mittelwert für aJE-CBI beobachtet werden ($p < 0,01$, unpaariger t-Test), wobei die signifikant höchsten Durchschnittswerte von aJE-CBI in der Gruppe modSLA-modSLA ($p < 0,01$, unpaariger t-Test) (Tabelle 9) lagen.

Tabelle 10: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 28

Tag 28			
Gruppe	PM-aJE	aJE-CBI	IC-PM
M-SLA	1,7 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,4
SLA-SLA	1,8 ± 0,6	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,4
modA-modSLA	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,4	0,3 ± 0,4
modSLA-modSLA	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,4 ± 0,3

Die histologische Zusammensetzung sowohl des Saumepithels, als auch des subepithelialen Bindegewebes war in allen Gruppen vergleichbar zu den Beobachtungen von Tag 14. Jedoch waren bei den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA kleine Filamente kollagener Fasern mit vertikaler Verlaufsrichtung zur Implantatoberfläche erkennbar (Abbildung 30, 31 und 32).

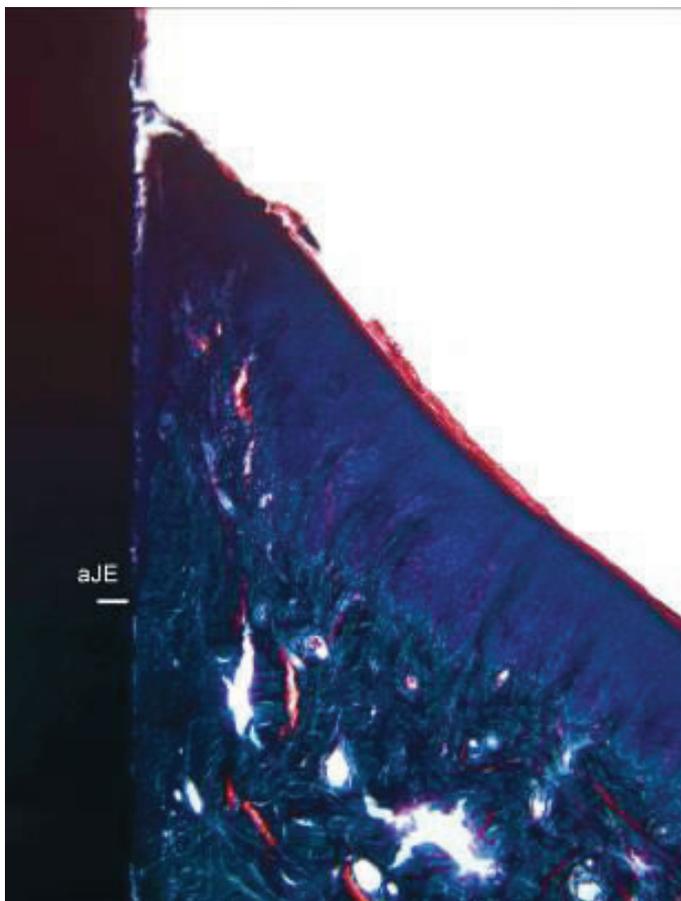


Abbildung 31: An Tag 28 zeigte das Saumepithel an den Implantaten der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA häufig eine feste Anheftung an die Oberfläche (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

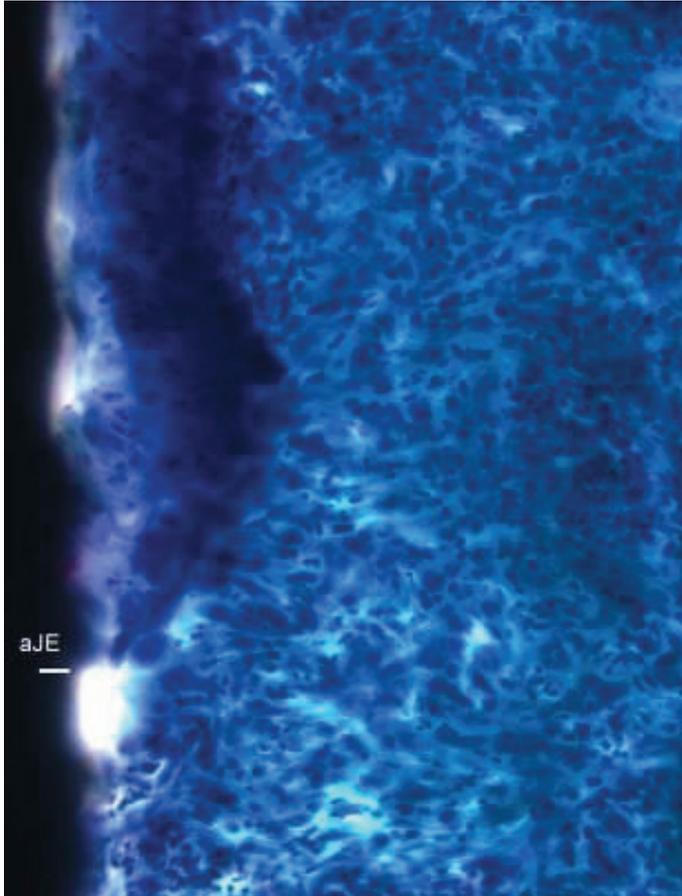


Abbildung 32: 400-fache Vergrößerung der Abbildung 30.

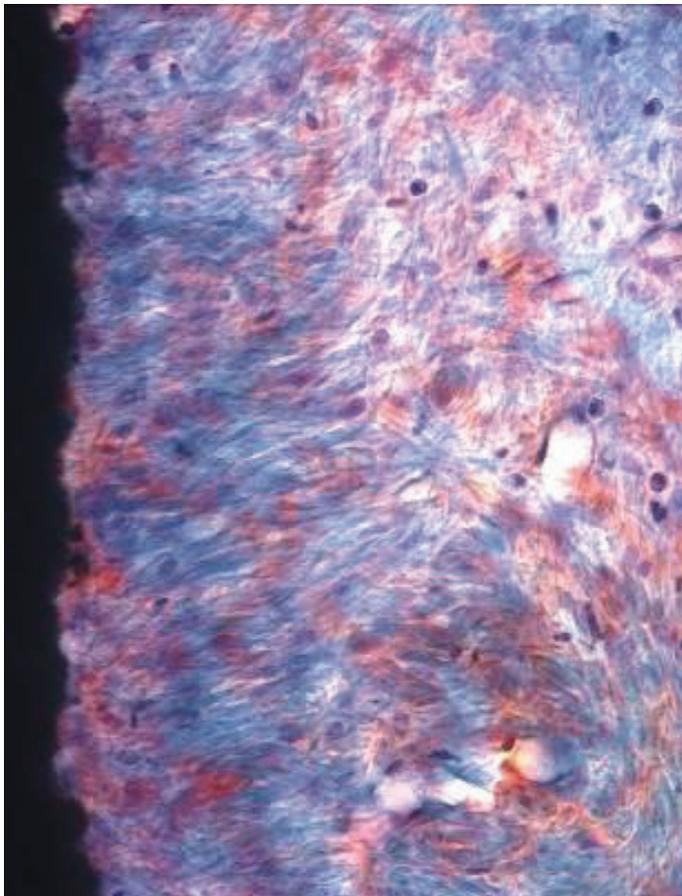


Abbildung 33: Die Kollagenfasern an den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA erschienen als kleine Filamente mit vertikaler Ausrichtung zur entsprechenden Implantatoberfläche (Tag 28, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 400, MG-Färbung).

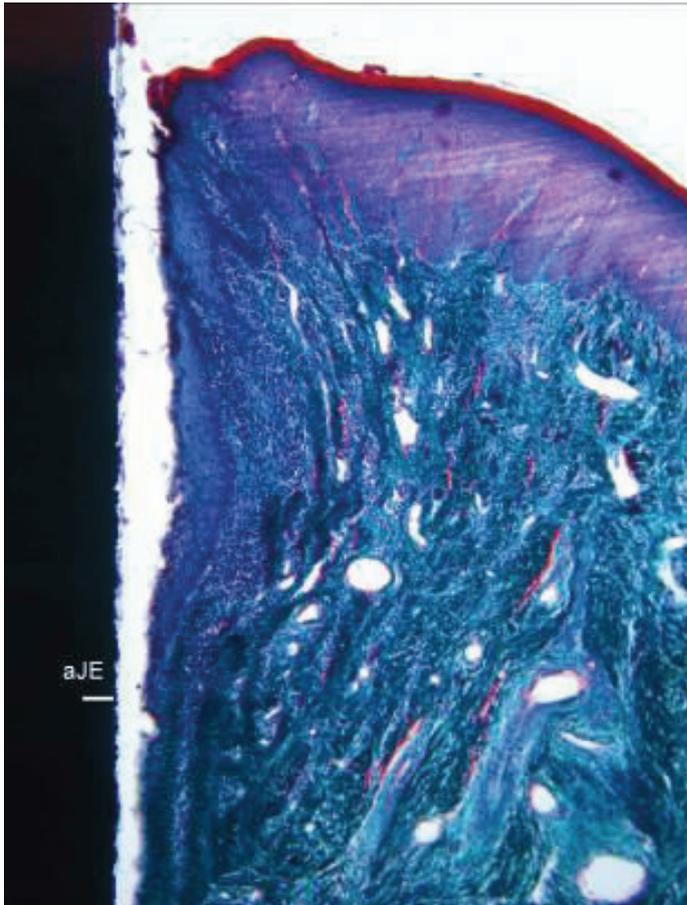


Abbildung 34: In der Gruppe M-SLA und SLA-SLA wurde häufig ein Spalt beobachtet, der zwischen der Implantatoberfläche und dem subepithelialen Bindegewebe lag (SLA-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Im Rahmen der Wundheilung innerhalb des enossalen Anteils der Implantate der Gruppen M-SLA und SLA-SLA sowie modA-modSLA und modSLA-modSLA war ein kontinuierliches Einwachsen von jungem Knochen in die intertrabekulären Räume des Geflechtknochens und Umwandlung in primäre und sekundäre Osteone sichtbar. Dieser Vorgang konnte durch die radiale Deposition von lamellären Knochen im Bereich des von Blutgefäßen durchzogenen zentralen Kern des Bindegewebes (Abbildung 35 und 36) erkannt werden.

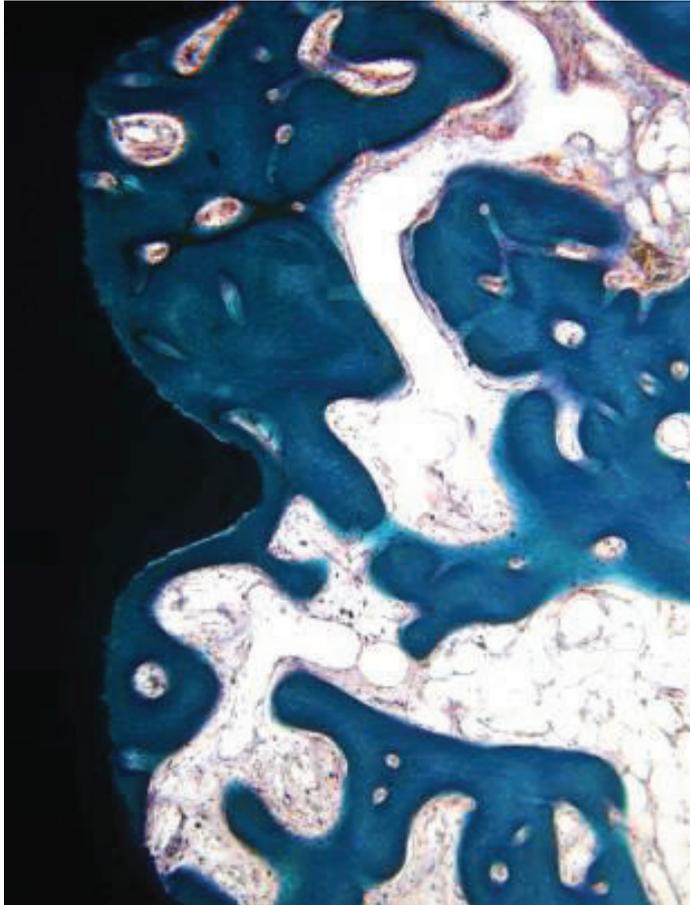


Abbildung 35: Wundheilung im enossalen Implantatanteil der Implantate modSLA-modSLA. Es ist eine fortschreitende Auffüllung der intertrabekulären Räume mit folgender Reifung in primäre und sekundäre Osteone sichtbar (Tag 28, modSLA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Die signifikant höchsten Werte für BIC wurden im Oberkiefer in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA gemessen ($p < 0,01$; unpaariger t-Test) (Tabelle 10).

Tabelle 11: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 28

Tag 28		
	Oberkiefer	Unterkiefer
M-SLA	60,8 ± 6,8	65,1 ± 10,3
SLA-SLA	56,6 ± 15,1	68,7 ± 4,7
modA-modSLA	74,0 ± 11,4	76,0 ± 6,0
modSLA-modSLA	73,3 ± 2,9	79,8 ± 12,1

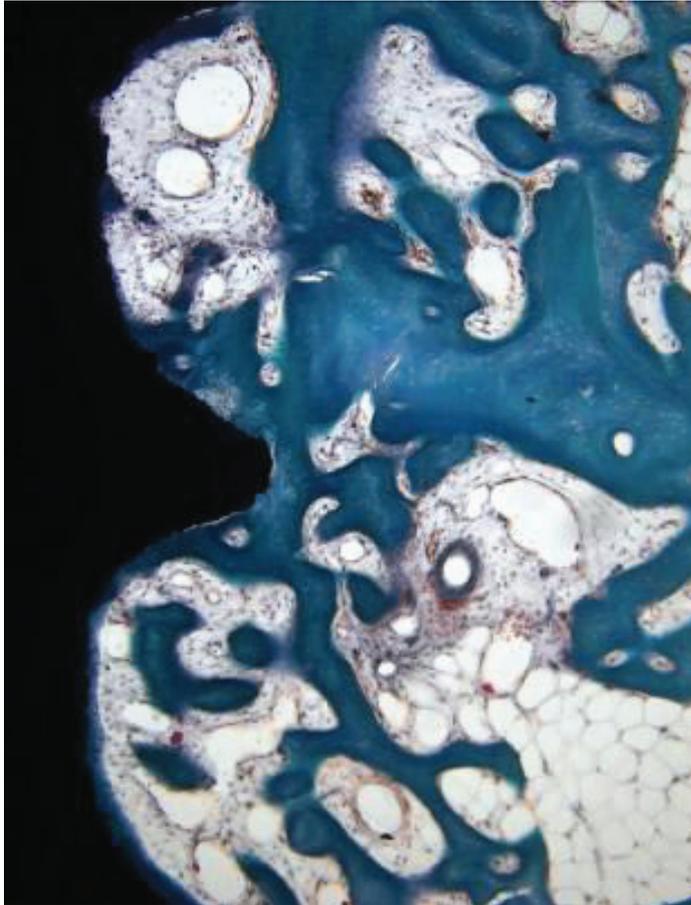


Abbildung 36: Wundheilung im enossalen Implantatanteil der Implantate SLA-SLA. Es zeigt sich eine fortschreitende Auffüllung der intertrabekulären Räume und folgender Reifung in primäre und sekundäre Osteone (Tag 28, SLA-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Tabelle 12: Darstellung der Werte für BIC im Oberkiefer aller Gruppen zu allen Heilungszeitpunkten (Tag 1, 4, 7, 14 und 28)

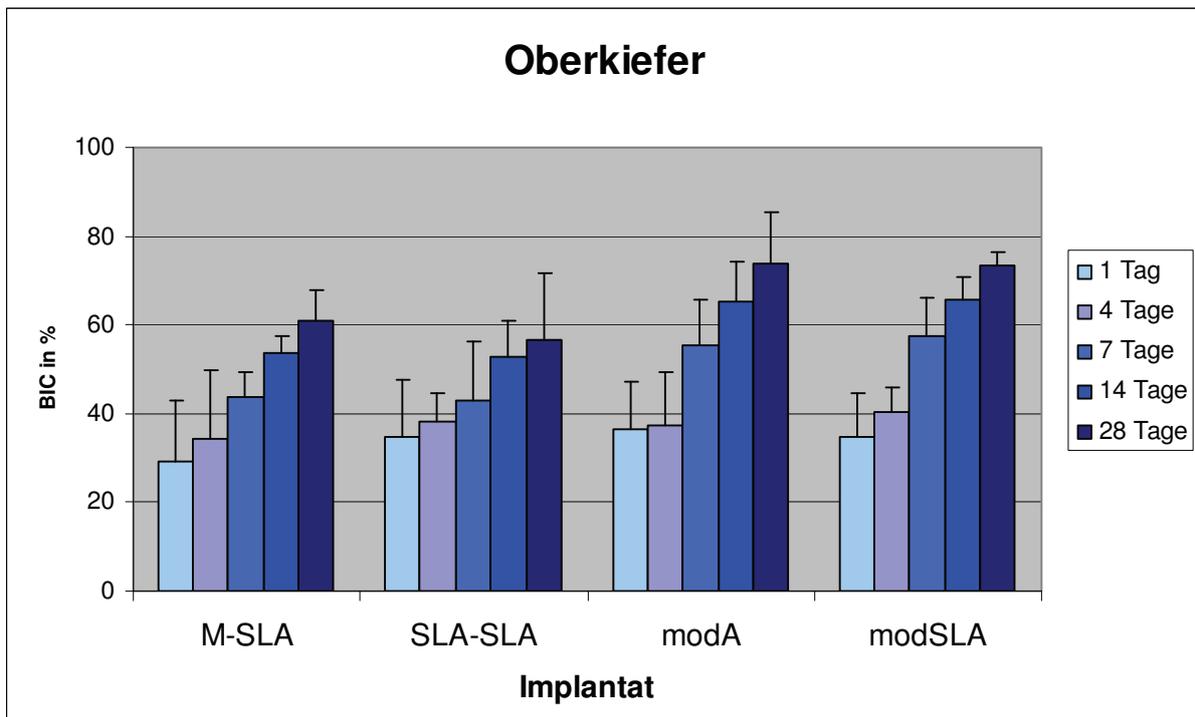


Tabelle 13: Darstellung der Werte für BIC im Unterkiefer aller Gruppen zu allen Heilungszeitpunkten (Tag 1, 4, 7, 14 und 28)

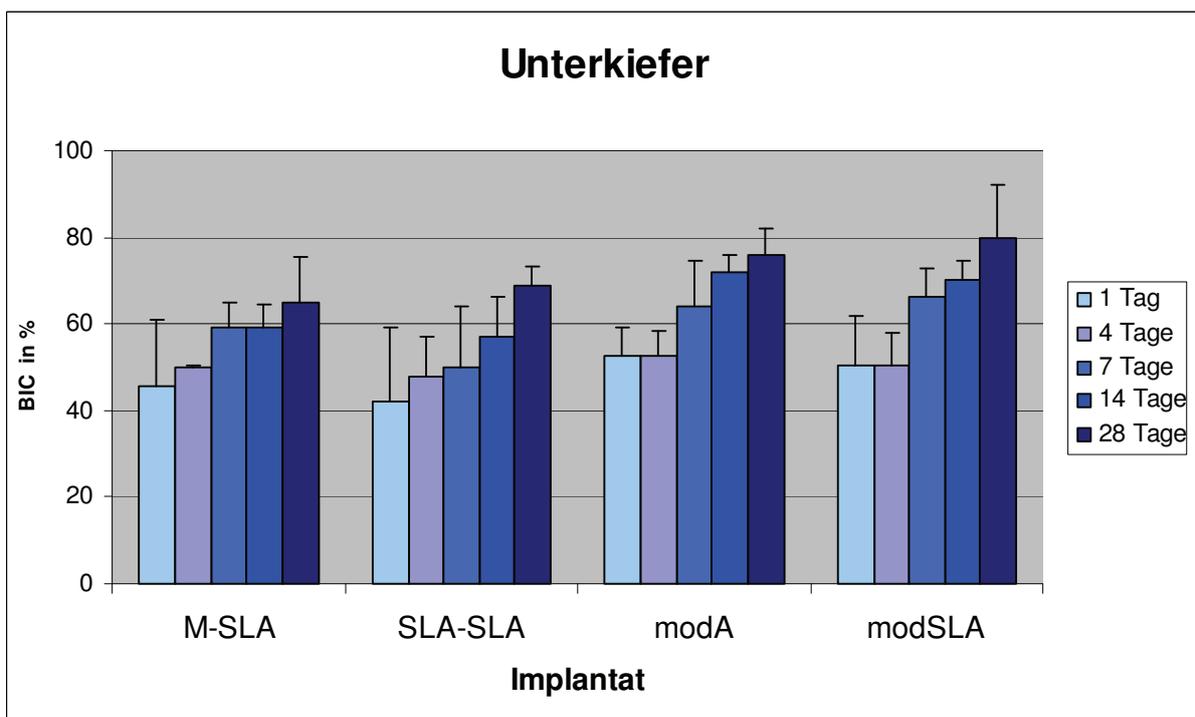


Tabelle 14: Darstellung aller Werte für PM-aJE zu den Heilungszeitpunkten Tag 4, 7, 14 und 28

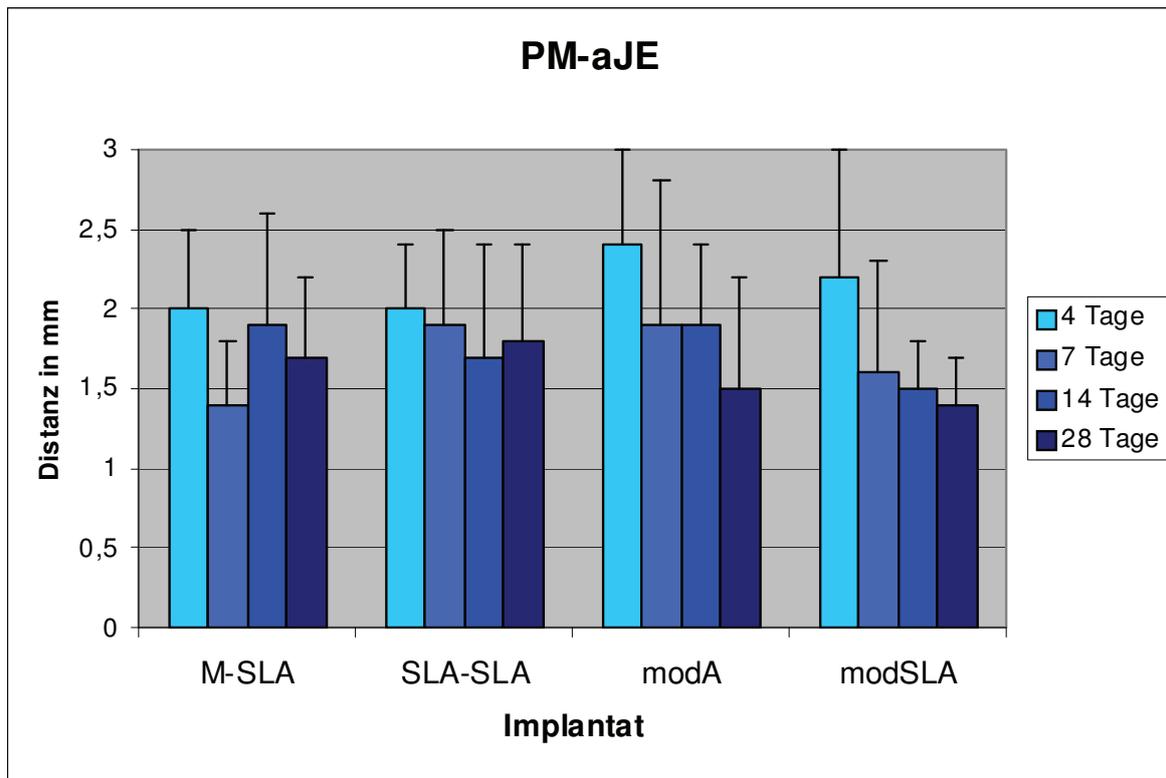


Tabelle 15: Darstellung aller Werte für IC-PM zu den Heilungszeitpunkten Tag 4, 7, 14 und 28

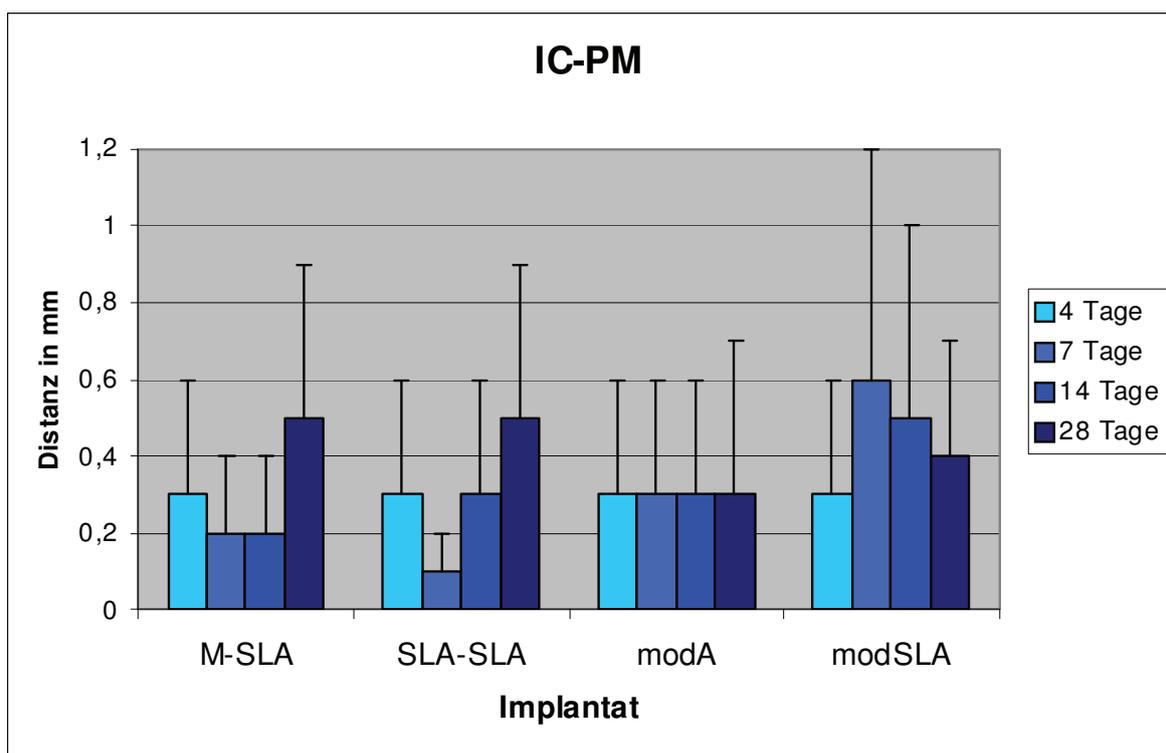
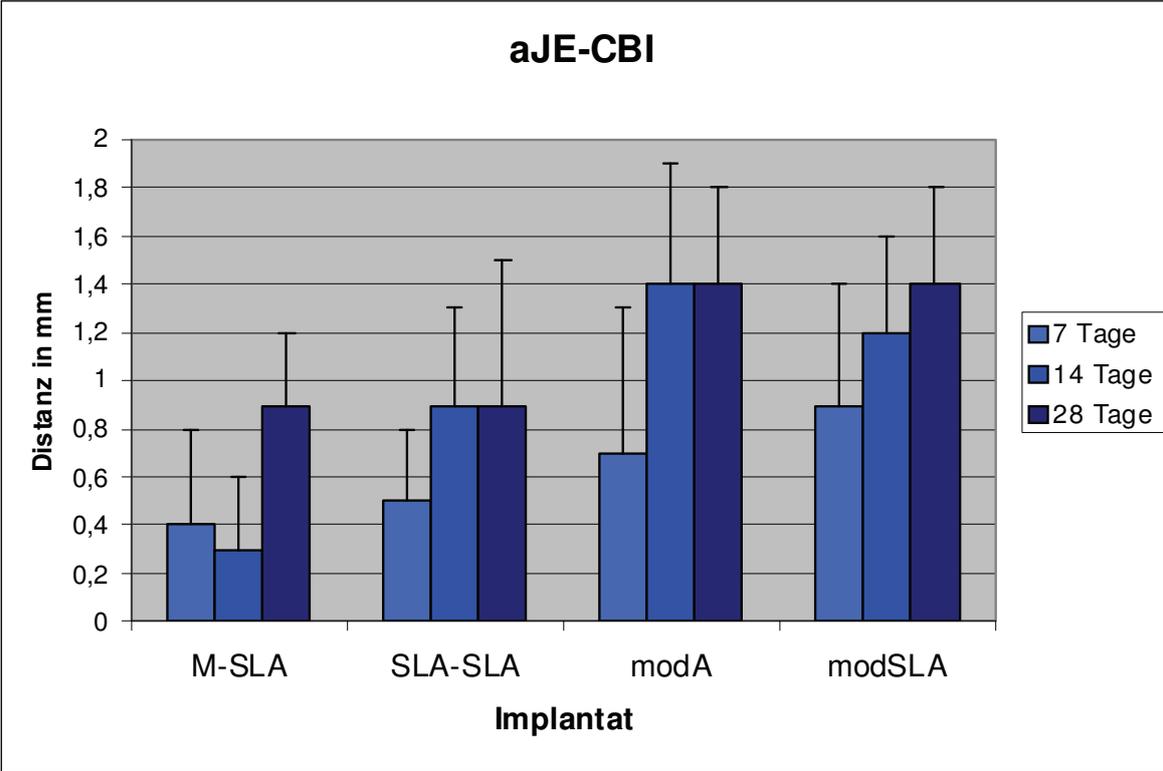


Tabelle 16: Darstellung aller Werte für aJE-CBI zu den Heilungszeitpunkten Tag 7, 14 und 28



4 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Studie war zu untersuchen, welchen Einfluss unterschiedliche Implantatoberflächenbeschaffenheiten auf die Hart- sowie Weichgewebeintegration bei transmukosal einheilenden Implantaten haben. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei der Hydrophilizität und der Mikrotopographie der Implantatoberfläche gewidmet.

Die Osseointegration wurde unter dem Gesichtspunkt Hydrophilizität untersucht, indem im enossalen Implantatanteil eine modifizierte, sandgestrahlte und säuregeätzte Oberfläche mit ultrahydrophiler Eigenschaft (modSLA) mit einer konventionellen sandgestrahlten und säuregeätzten Oberfläche (SLA) verglichen wurde.

Die Weichgewebsintegration wurde hinsichtlich Hydrophilizität und Mikrotopographie der Implantatoberfläche untersucht. Mittelpunkt der Untersuchung war hier die Anlagerung des Weichgewebes am transmukosalen Anteil des Implantates. Dabei kamen vier verschiedene Oberflächenvarianten des transmukosalen Implantatbereichs zur Anwendung: eine maschinerte, polierte Oberfläche (M), eine sandgestrahlte und säuregeätzte Oberfläche (SLA), eine rein säuregeätzte und ultrahydrophile Oberfläche (modA) sowie eine sandgestrahlte, säuregeätzte und ultrahydrophile Oberfläche (modSLA). Der Implantatalsbereich wies bei allen Varianten eine Länge von 1,8 mm auf.

Besonderes Augenmerk wurde auf eine neuartige chemisch modifizierte Implantatoberfläche mit ultrahydrophiler Eigenschaft gerichtet. Zur Herstellung wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem die Implantate unter N₂-Protektion gespült und in einer isotonischen Kochsalzlösung unter N₂-Protektion gelagert wurden. Mit Hilfe dieser Methode konnte der Kontaktwinkel der benetzenden Flüssigkeit als Maß für die Hydrophilizität auf 0° reduziert werden.

Das chirurgische Vorgehen bei der Untersuchung der Osseointegration und de novo Knochenbildung ist in Studien weitestgehend standardisiert. Es erfolgte in den meisten Fällen die Präparation eines Mukoperiostlappens. Anschließend wurde das Implantatlager angelegt und nach Einbringen der enossalen Implantate die Wunde mittels speicheldichter Naht verschlossen. In dieser Studie wurde der transgingivale Einheilmodus gewählt. In Studien, in denen ein Knochendefizit vorlag, wurden häufig augmentative Verfahren angewendet, indem der Knochendefekt mit Knochenersatzmaterial aufgefüllt und mit resorbierbaren Membranen zur Verhinderung des vorzeitigen Einwachsens epithelialen Gewebes abgedeckt wurde.

Da in dieser Studie kein Knochendefizit bestand und die Einheilung transgingival erfolgte, bestand kein Anlass augmentative Verfahren oder Membrantechnik durchzuführen.

6.1 Osseointegration

Die Osseointegration und Knochenneubildung an der Implantatoberfläche ist eine essentielle Grundlage der Verankerung dentaler Implantate und ist ein entscheidendes Kriterium für den langfristigen Erfolg einer Implantation. Dabei ist die Oberflächenbeschaffenheit ein entscheidender, die Knochenneubildung und Knochenanlagerung beeinflussender Faktor (Albrektson et al. 1989). Neben der langfristigen Osseointegration eines Implantates ist ein weiteres Ziel der modernen Implantologie die Optimierung des Implantatdesigns hinsichtlich einer beschleunigten knöchernen Einheilung sowie eines frühen periimplantären Weichgewebsverschlusses im Implantatbereich.

Zahlreiche vorangegangene Studien haben gezeigt, dass raue Titanoberflächen eine bessere und schnellere Knochenintegration initiieren und signifikant höhere Knochen-Implantat-Kontakte zu beobachten sind (Buser et al. 1991, Cochran et al. 1998, Lazzara et al. 1999, Piattelli et al. 1998, Trisi et al. 1999, Wennerberg et al. 1997a, 1997b).

In der vorliegenden Studie wiesen die Implantate der untersuchten Gruppen im enossalen Anteil eine Oberflächenrauigkeit auf ($R_a: 3,22 \pm 0,88 \mu\text{m}$).

In Studien wurde gezeigt, dass raue Oberflächen nicht nur bevorzugt von osteogenen Zellen besiedelt wurden, sondern auch ihre metabolische Aktivität erhöhten (Cooper et al. 1998; von Recum et al. 1995; Kieswetter et al. 1996a; Kieswetter et al. 1996b; Davies 1996; Martin et al. 1995). In Zellkulturversuchen verschiedener Autoren zeigt sich durch Mikrorauigkeit eine positive Beeinflussung der Proliferation von „Osteoblast-like-Cells“ (Cheroudi et al. 1992, Cooper et al. 1998, 1999, Masuda et al. 1998, Mustafa et al. 2001, Ramires et al. 2003, Schneider et al. 2003) sowie von deren Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion (Kieswetter et al. 1996, Ong et al. 1997). Des Weiteren findet sich eine gesteigerte Adhäsion und Matrixproduktion von Osteoblasten auf rauen und porösen Titanoberflächen (Grössner-Schreiber 1995). In Chondrozytenkulturen fördern rauere Oberflächen die Proliferation, Differenzierung und Synthese von Matrixproteinen (Schwartz et al. 1997). Bei doppelt säuregeätzten Implantaten zeigte sich eine um 300% gesteigerte Expression der Gene der extrazellulären Matrix im Vergleich zu unbehandelten Implantaten (Ogawa et al. 2002). Die Expression von Osteoblasten „Rauigkeits“-Genen war bei der auch in der vorliegenden Studie in einer Gruppe verwendeten, sandgestrahlten und säuregeätzten (SLA) sowie einer Titan-Plasma-Spray (TPS) Oberfläche gegenüber einer unbehandelten Oberfläche erhöht (Brett et al. 2004). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Proliferation von „Osteoblast-

like-Cells“ auf raueren Oberflächen signifikant höher war als an polierten Oberflächen (Ahmad et al. 1999, Bowers et al. 1992, Schwarz et al. 2003). Des Weiteren erfolgte bei Implantaten mit rauer Oberfläche eine schnellere Auffüllung der Zwischenräume mit neuem Knochengewebe als bei Implantaten mit glatter Oberfläche (Botticelli et al. 2005).

In dieser Studie wurde im enossalen Implantatanteil eine chemisch modifizierte, ultrahydrophile Oberfläche (modSLA; Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) mit einer konventionell sandgestrahlten, säuregeätzten Oberfläche (SLA) verglichen.

Die in dieser Untersuchung verwendete chemische Modifikation (modSLA) der konventionellen SLA-Implantatoberfläche ist patentrechtlich durch die Firma Straumann (Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) geschützt. Allgemein werden SLA- und modSLA-Implantate durch Sandstrahlung und Säureätzung gleichermaßen mit einer identischen Mikro- und Makrostruktur der Oberfläche hergestellt. Wasserkontakt erzeugt auf beiden Oberflächen eine hydroxylierte Schicht mit hydrophilen Eigenschaften (Healy et al. 1992). Während die anschließende Lufttrocknung auf den konventionellen SLA-Oberflächen eine passive Kohlenwasserstoffschicht erzeugt, welche zu hydrophoben Eigenschaften führt, kann mit der modifizierten Aufbereitung der modSLA-Implantate in Stickstoffatmosphäre und anschließender Lagerung in steriler Kochsalzlösung der Erhalt der chemischen Aktivität und Hydrophilizität der Implantatoberfläche gewährleistet werden.

Eine vollständig unkontaminierte Titanoberfläche sollte lediglich aus Titan und Sauerstoff bestehen ohne Komponenten anderer chemischer Stoffe aufzuweisen. Dieser Zustand ist jedoch im Rahmen der Herstellung praktisch nicht zu erreichen. Einzig die Vermeidung von Luftkontakt kann den Gehalt an Kohlenwasserstoffen und weiteren Verunreinigungen reduzieren.

Mittels Röntgen-Fotoemissions-Spektroskopie konnten durch den modifizierten Herstellungsprozess Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung der Titanoxidschicht nachgewiesen werden. Für SLA-Oberflächen wurde folgende Zusammensetzung festgestellt: O - 50,2% ($\pm 2,6$), Ti - 14,3% ($\pm 1,4$), N - 1,3% ($\pm 0,3$), C - 34,2% ($\pm 2,0$). Für die modSLA-Oberflächen: O - 60,1% ($\pm 0,7$), Ti - 23,0% ($\pm 1,1$), N - 0,7% ($\pm 0,2$), C - 14,9% ($\pm 0,9$) (Zhao et al. 2005). Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass modSLA-Oberflächen einen geringeren Anteil Kohlenstoff als SLA-Oberflächen aufwiesen und so ein geringeres Adsorptionspotential von Kohlendioxid und chemischen Verunreinigungen besitzen.

Das Maß der Osseointegration wurde über den Implantat-Knochen-Kontakt (BIC) bestimmt. Dabei spiegelt der gemessene Wert die Summe der Strecken der einzelnen Kontaktstellen

wieder. Diese Methode fand in vielen vorausgegangenen Studien Anwendung (Buser et al. 2004, Schwarz et al. 2007, Marco et al. 2005 Grassi et al. 2006)

Das Potential der ultrahydrophilen modSLA-Oberfläche die Osseointegration zu begünstigen konnte in vitro gezeigt werden. In zuvor durchgeführten experimentellen Untersuchungen in der Zellkultur konnten die osteophilen Eigenschaften der ultrahydrophilen modSLA-Implantatoberflächen bestätigt werden (Masaki et al. 2005, Zhao et al. 2005). Zhao et al. (2005) konnten auf modSLA-Implantatoberflächen in vitro ein signifikant höheres Zellattachment sowie eine signifikant höhere Zellproliferationsrate von MG63-Osteoblasten im Vergleich zur SLA-Oberfläche beobachten. In der modSLA-Gruppe war die Synthese von alkalischer Phosphatase (ALP), Osteocalcin (OC) sowie lokaler Wachstumsfaktoren (PGE2 und TGF- β 1) signifikant erhöht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse beschrieben die Autoren einen differenzierteren Phänotyp von Osteoblasten, welche auf modSLA-Oberflächen kultiviert worden sind (Zhao et al. 2005). Vergleichbare Ergebnisse wurden ebenfalls von Masaki et al. (2005) beschrieben. In dieser Studie konnte für Osteoblasten auf modSLA-Implantatoberflächen die signifikant höchste ALP Genexpression gemessen werden.

Die ersten in-vivo-Daten zur Osseointegration von modSLA-Implantaten lieferten Buser et al. (2004). In dieser Studie wurden SLA- und modSLA-Implantate ($n = 64$) im Unterkiefer von Miniaturschweinen ($n = 6$) inseriert. Dabei wurde ein zylindrisches Implantatdesign mit einem Kerndurchmesser von 2,7 mm und drei Ringen mit einem Durchmesser von 4,2 mm gewählt. Aus dieser Form resultierten zwei zirkuläre Hohlräume im Knochen mit einer Tiefe von 0,75 mm und einer Höhe von 1,8 mm. Mit Hilfe dieses speziellen Designs konnte ein geometrisch gut definierter und standardisierter Wundbereich erreicht werden.

Im Rahmen der histomorphometrischen Auswertung zeigten sich signifikante Unterschiede der mittleren Prozentsätze des BIC zwischen den Implantaten modSLA und SLA während der Heilungszeitpunkte nach 2 und 4 Wochen ($p < 0,02$). Nach 8 Wochen zeigten sowohl SLA-, als auch modSLA-Implantate eine weitere Zunahme der Knochendichte sowie erste Zeichen von knöchernen Remodellingprozessen. Zu diesem Heilungszeitpunkt ergab die Auswertung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der BIC-Werte.

Auch Bornstein et al. (2008) und Schwarz et al. (2007) berichteten über ähnliche Ergebnisse bei der Untersuchung von SLA- und modSLA-Implantaten im Hundemodell. Im Unterschied zu dem Studiendesign von Buser et al. verwendeten Bornstein et al. und Schwarz et al. die vom Hersteller angegebene Methode zur Implantatbettauflbereitung mittels rotierenden Bohrern mit aufsteigendem Durchmesser.

Bornstein führte eine Tierstudie mit 5 Foxhunden durch, um die Knochenapposition um SLA- und modSLA-Implantate mittels Histomorphometrie und Messung von BIC nach 2 und 4 Wochen zu bewerten. Nach 2 Wochen zeigte sich in Gegenwart der modSLA-Oberflächen signifikant mehr Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat. Wie schon in der Studie

von Buser glichen sich die Werte beider Oberflächen nach 4 Wochen an. Die Mineralisation organisierte sich primär ausgehend vom ortsständigen Knochen in direkter Nachbarschaft zu kleinen Blutgefäßen, während der Knochen sich sekundär entlang der Implantatoberfläche etablierte (Bornstein et al. 2008).

Auch Ferguson et al. (2006) untersuchten die biomechanischen Eigenschaften des Knochenimplantat-Interfaces im Bereich beider Oberflächen. Das Studiendesign entsprach weitestgehend der Studie von Buser, ebenfalls mit SLA- und modSLA-Implantaten und Heilungszeitpunkten von 2, 4 und 8 Wochen. Im Rahmen der Studie wurden 27 Miniaturschweine mit jeweils 6 Implantaten untersucht. Als Auswertungsparameter bestimmten sie den Ausdrehmoment. Es zeigte sich, dass modSLA-Implantate nach einer Einheilphase von 2, 4 und 8 Wochen signifikant höhere Ausdrehmomente (8-21%) als die entsprechenden Implantate der SLA-Kontrollgruppe aufwiesen. Die Werte für modSLA waren 1,485 NM nach 2 Wochen, 1,709 NM nach 4 Wochen und 1,345 NM nach 8 Wochen, während für die SLA-Gruppe nur 1,231 NM, 1,585 NM und 1,143 NM als Ausdrehmoment gemessen werden konnte.

Auf Grundlage dieser Untersuchung wurde geschlossen, dass die mechanische Grenzflächensteifigkeit und somit die Implantatstabilität an modSLA-Oberflächen signifikant erhöht werden kann (Ferguson et al. 2006).

In einer tierexperimentellen Pilotstudie konnten Schwarz et al. (2007) die Vorgänge der frühen Einheilphasen enossaler SLA- und modSLA- Titanimplantate beschreiben. Nach Implantation im Ober- und Unterkiefer von Beaglehunden (n = 4 Tiere; n = 64 Implantate) und geschlossener Einheilphase von 1, 4, 7 und 14 Tagen wurden die periimplantären Gewebereaktionen mittels konventioneller Histologie (Toluidinblau-TB und Masson-Goldner-Färbungen) sowie einer immunhistochemischen Darstellung der Osteocalcinsynthese (osteoblastäre Differenzierung, Mineralisation der extrazellulären Matrix) und Transglutaminase II-Aktivität untersucht. Transglutaminase II wird von Endothelzellen exprimiert und gilt hierbei als Marker für eine Neovaskularisation (Angiogenese) (Haroon et al. 1999).

Am ersten Tag konnte bei beiden Implantattypen eine gute Primärstabilität in den kortikalen und spongiösen Knochenanteilen über das sogenannte „press fit“ Phänomen erreicht werden. Bei dem bei schraubenförmigen Implantatkörpern überwiegend auftretende Phänomen handelt es sich um eine laterale Kompression spongiöser Knochenanteile in den äußeren Bereichen der Schraubenwindungen. Zwei Drittel der Implantatoberfläche sind so in direktem Kontakt zum umgebenden Alveolarknochen, während ein direkter BIC im inneren Bereich der Schraubenwindungen unmittelbar nach Implantatinsertion nicht vorhanden ist.

Im diesem Bereich konnte in der provisorischen Fibrinmatrix eine frühe Antigenreaktion gegen Transglutaminase an beiden Oberflächen beobachtet werden (SLA: 6,8 \pm 1,7%; modSLA: 10 \pm 2,2%) (Schwarz et al. 2007). Anhand der Masson-Goldner-Färbung war deutlich erkennbar, dass das Blutkoagulum insbesondere in Gegenwart der hydrophilen modSLA-Implantatoberflächen stabilisiert werden konnte.

An Tag 4 waren SLA-Implantate vorwiegend von neu gebildetem Granulationsgewebe umgeben waren, während an modSLA-Implantaten die Neubildung kollagenreichen Bindegewebes an Stelle der provisorische Fibrinmatrix sichtbar war. Die kollagenen Faserbündel entstammten hierbei sowohl aus dem angrenzenden spongiösen Knochenlager, als auch den kortikalen und spongiösen Knochenpartikeln innerhalb der periimplantären Bindegewebsmatrix und waren in ihrer Verlaufsform überwiegend senkrecht zur Implantatoberfläche gerichtet. In diesen Bereichen konnte eine erste Osteocalcinsynthese nachgewiesen werden (Schwarz et al. 2007) (SLA: 0,0 \pm 0,0%; modSLA: 11,2 \pm 4,2%). An Tag 7 zeigte die immunhistochemische Färbung für Transglutaminase (SLA: 32,3 \pm 3,8%; modSLA: 46,7 \pm 9,3%) eine direkte Korrelation zwischen Angiogenese und Knochenneubildung. Die Geflechtknochenbildung schien konzentrisch um die neu ausgebildeten Blutgefäße stattgefunden zu haben. Diese Neubildung wurde durch eindeutig erhöhte BIC-Werte in der Gruppe modSLA reflektiert. (Oberkiefer: 45,8 \pm 16,7% bei modSLA gegenüber 36,8 \pm 12,7% bei SLA; Unterkiefer: 61,2 \pm 11,7% bei modSLA gegenüber 46,1 \pm 5,4% bei SLA).

Nach 14 Tagen waren die Implantate modSLA von einem reifen, parallelgefaserten Geflechtknochen umgeben (Oberkiefer: 63,9 \pm 7,5% bei modSLA gegenüber 51,4 \pm 5,2% bei SLA; Unterkiefer: 74,9 \pm 7,8 bei modSLA gegenüber 58,8 \pm 5,2% bei SLA). Dabei konnte beobachtet werden, dass insbesondere in der modSLA-Gruppe der periimplantäre Bindegewebsbereich durch trabekuläre Knochenbildung überbrückt wurde. Das Wachstum der Knochen trabekel entsprach hierbei dem Verlauf der Kollagenfasern, welche sich in senkrechter Richtung zur Implantatoberfläche anordneten. Die Wundheilung war überwiegend durch eine fortlaufende Knochenneubildung charakterisiert. Die Qualität des neugebildeten Knochens variierte jedoch in Gegenwart beider Implantatoberflächen. Während an SLA-Implantaten eine weitere Verdichtung der Geflechtknochenbildung erkennbar war, zeigten modSLA-Implantate bereits die Anlagerung lamellärer Knochenstrukturen. Dies war insbesondere durch die Ausbildung primärer und sekundärer Osteone erkennbar.

Vergleichbare Werte nach einer Heilungsperiode von 14 Tagen ergab eine weitere tierexperimentellen Studie von Schwarz et al. (2007). Dort wurden SLA- und modSLA-Implantate in Dehiszenzdefekte inseriert und hinsichtlich BIC verglichen. Die an der nicht exponierten Seite erfassten BIC-Werte lagen bei modSLA-Implantaten zwischen 72,4 \pm

9,6% und 74,2 ± 8,4%, an SLA-Implantaten bei 54 ± 14,8% bis 5 ± 9,6% ($p < 0,001$). Jedoch zeigten nach 12 Wochen beide Gruppen vergleichbare Werte für BIC (modSLA: 84 ± 11,6% bis 86 ± 6,9%; SLA: 75 ± 8,6% bis 76 ± 12,3%).

Weiterhin berichteten Bornstein et al. (2008) über signifikant höhere Werte für BIC für modSLA-Implantate (28,2 ± 7,9%) verglichen mit SLA-Implantaten (22,2 ± 7,3%) ($p < 0,05$) ($n = 5$ Tiere, $n = 60$ Implantate). Dieser Unterschied war jedoch nach einer Heilungsperiode von 4 Wochen nicht mehr sichtbar.

Diese Beobachtungen der frühen Wundheilung an modSLA- und SLA-Implantaten zeigten sich auch in der vorliegenden Studie. Jedoch erfolgte hier die transgingivale Einheilung der Implantate im Unterschied zu den zuvor durchgeführten Studien mit subgingivalem Einheilmodus.

Es konnte ein signifikanter Einfluss der hydrophilen Eigenschaft der Implantatoberfläche auf die Hartgewebsintegration, besonders während der frühen Phase der Wundheilung, festgestellt werden. Entsprechend zeigten die Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA die signifikant höchsten Werte für BIC.

An Tag 1 konnte in allen Gruppen in den Bereichen zwischen den Schraubenwindungen ein Blutkoagulum mit kortikalen und spongiösen Knochenpartikeln beobachtet werden. Jedoch zeigte sich an den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA eine deutliche Stabilisation des Blutkoagels bei beginnender Transglutaminase II -Antigen-Aktivität. Diese Entwicklung an Tag 1 entspricht den Beobachtungen aus der Pilotstudie von Schwarz et al. (2007) mit vergleichbaren Werten für BIC in allen Gruppen ($p > 0,05$, unpaariger t-Test).

Auch an Tag 4 war das histologische Bild ähnlich. Während die Werte für BIC wieder in allen Gruppen vergleichbar waren, zeigten die Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA einen hohen Anteil an Kollagenfasern in dem sich organisierenden lockeren Bindegewebe um den enossalen Anteil der Implantate. Wie in der Studie von Schwarz et al. (2007) war in der immunhistochemischen Analyse eine gesteigerte Osteocalcin- sowie Transglutaminaseaktivität in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA als Zeichen einer beginnenden Knochenmineralisation und Angiogenese sichtbar. Auch histologisch konnte in beiden Studien mittels Masson-Goldner-Färbung in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA im Vergleich zur Gruppe m-SLA und SLA-SLA ein dichteres Netzwerk kollagener Fasern und beginnende Bildung von Knochen festgestellt werden, welche den Spalt zwischen Alveolarknochen und Implantat überbrückten.

Die Werte für BIC an Tag 4 waren jedoch in allen Gruppen vergleichbar, während in der Pilotstudie von Schwarz et al. (2007) zu diesem Zeitpunkt erhöhte Werte für modSLA im Vergleich zu SLA beobachtet werden konnten. Im weiteren Verlauf der Heilungsperiode zu den Zeitpunkten 7, 14 und 28 Tagen zeichneten sich signifikant höhere Mittelwerte für BIC

bei der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA im Vergleich zu der Gruppe M-SLA und SLA-SLA ab. Diese Ergebnisse deckten sich erneut mit der Pilotstudie von Schwarz et al. (2007).

In der vorliegenden Studie lagen die höchsten Werte im Unterkiefer an den Tagen 7 und 14, im Oberkiefer an den Tagen 7, 14 und 28. Die Unterschiede der Ergebnisse zwischen Ober- und Unterkiefer können durch die Differenzen in der Knochenzusammensetzung zustande kommen, da der Oberkiefer deutlich mehr spongiöse Knochenanteile besitzt. Dort herrscht eine deutlich geringere Knochendichte, jedoch eine höhere Vaskularisation als in den kortikalen Knochenanteilen des Unterkiefers.

Die hohen Ergebnisse des Wertes BIC heben hervor, dass die Implantate von Typ modSLA eine Osseointegration in Bereichen mit einem kompromittierten Knochenlager begünstigen. Diese Beobachtung spiegelte sich vor allem in der bereits genannten tierexperimentellen Studie von Schwarz et al. wieder (2007). Dort erfolgte die Bewertung der knöchernen Regeneration sowie des BIC im Bereich standardisierter vestibulärer Dehiszenzdefekte an modSLA- und SLA-Implantatoberflächen ohne Anwendung zusätzlicher augmentativer Verfahren (d. h. keine Knochenersatzmaterialien oder Barrieremembranen). Während die Wundheilung in der SLA-Gruppe nach 2 und 12 Wochen primär durch das Einwachsen von Bindegewebe charakterisiert war, zeigten modSLA-Implantatoberflächen eine nahezu vollständige knöcherne Regeneration im Dehiszenzbereich (Schwarz et al. 2007).

Im Rahmen dieser Beobachtungen wird auch die wichtige Bedeutung der Stabilisierung des Blutkoagulums auf die periimplantäre Gewebeheilung untermauert.

Das sich früh bildende Blutkoagulum fungiert im Rahmen der frühen Heilungsreaktion des Gewebes als physikalische Matrix, welche die Migration, Proliferation und Differenzierung verschiedener Zelltypen fördert, die für die Angiogenese und die Bildung von neuem Bindegewebe verantwortlich sind. (Schwarz et al. 2007).

In vorausgegangenen experimentellen Tierstudien (Schwarz et al. 2007, Schmid et al. 1997) konnte gezeigt werden, dass die Ausbildung neuer Blutgefäße eine essentielle Grundlage zur Knochenneubildung darstellt und dieser vorausgeht. Diese Beobachtung resultiert aus der Erkenntnis, dass knochenbildende Zellen aus Perizyten hervorgehen, welche im Bindegewebe kleiner Blutgefäße eingelagert sind (Long et al. 1995, Reilly et al. 1998, Rickard et al. 1996). In Einklang mit diesen Ergebnissen konnte auch in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen Angiogenese und Knochenneubildung gezeigt werden. Die Angiogenese war mit einer positiven Osteocalcin-Antigenreaktion assoziiert mit entsprechender Knochenneubildung an Tag 4 an den Implantatoberflächen modSLA. Osteocalcin ist ein Protein, welches an Hydroxylapatit bindet und ausschließlich von Osteoblasten, Odontoblasten und hypertrophen Chondrozyten gebildet wird (Gallop et al. 1980, Hauschka et al. 1989, Hopyan et al. 1999, Raymond et al. 1999). Somit kann man

schlussfolgern, dass eine Differenzierung von Osteoblasten durch die provisorische Bindegewebsmatrix um modSLA - Implantate nach einer Heilung von 4 Tagen initiiert wurde.

Im Rahmen dieser Studie konnte beobachtet werden, dass die Hartgewebsintegration hauptsächlich durch die freie Energie der Implantatoberfläche und weniger durch die Mikrotopographie beeinflusst wurde.

Auf Basis der Erkenntnisse der beschriebenen Tierversuche hinsichtlich der beschleunigten Osseointegration der modSLA-Implantate mit hydrophiler Oberfläche gegenüber den konventionellen SLA-Implantaten konnte auch in klinischen Untersuchungen bestätigt werden.

Oates et al. (2007) führte eine klinisch kontrollierten Studie zur modSLA-Oberfläche an 31 Patienten durch. Ziel der Untersuchung war die Messung der Stabilität der Implantate mittels Resonanz-Frequenz-Analyse als Indikator für den Grad der Osseointegration.. Bei jedem Patienten wurde jeweils ein Implantat mit SLA- und modSLA-Oberflächeneigenschaften inseriert. Anschließend erfolgte wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Wochen die Stabilitätskontrolle mittels Resonanz-Frequenz-Analyse. Alle Implantate heilten komplikationslos ein. In der modSLA-Gruppe konnte bereits nach 2 Wochen ein Wechsel von sinkender zu ansteigender Stabilität gemessen werden, während an SLA-Implantaten entsprechende Werte erst nach 4 Wochen verzeichnet werden konnten. Die Statistik zeigte einen Unterschied zwischen beiden Gruppen bei einem Signifikanzniveau von $P > 0,01$, welche die beschleunigte Einheilung der hydrophilen Oberfläche bestätigt (Oates et al. 2007).

6.2 Weichgewebsintegration

Die Weichgewebsintegration im Sinne eines festen Verbundes zwischen Weichgewebe und Implantat ist ein Ziel der modernen Implantologie. Der bakterien-dichte Abschluss zur Mundhöhle ist eine Voraussetzung zur Prävention periimplantärer Entzündungen und damit eines langfristigen Implantaterhaltes.

In vorausgegangenen Studien zeigte sich, dass wie auch im enossalen Implantatanteil die Oberflächenbeschaffenheit auch im transmukosalen Anteil die Anlagerungsfähigkeit der Gewebestrukturen beeinflusst.

Die meisten Implantathersteller verwendeten für den transmukosalen Bereich maschinierete Titanoberflächen, da einige Studien zeigen konnten, dass ein Zusammenhang zwischen der

Rauigkeit der Implantatoberfläche und der Plaqueakkumulation besteht (Rimondini et al.1997, Quirynen et al. 1993, Zitzmann et al. 2002, Bollen et al.1997).

Dennoch wurde in Studien beobachtet, dass eine gewisse Oberflächenrauigkeit die Entstehung und Anlagerung eines funktionsfähigen epithelialen und bindegewebigen Attachements im transmukosalen Bereich eines Titanimplantates unterstützt, indem diese entstandene Verbindung eine Tiefenproliferation des Saumepithels verhindert (Chehroudi et al. 1992, 1989). Studien zeigten einen positiven Einfluss auf die Anlagerung von Epithelzellen und Fibroblasten bei gewisser Oberflächenrauigkeit (Guy et al. 1993, Hormia et al. 1994, Mustafa et al. 1998).

Die Qualität der Anlagerung des Weichgewebes wird in Studien kontrovers diskutiert. Die Komponenten des Weichgewebkontaktes am Implantat sind das Saumepithel und das subepitheliale Bindegewebe. Dabei spielt im Bereich des subepithelialen Bindegewebes die Orientierung der kollagenen Strukturen und die Vaskularisation eine wichtige Rolle hinsichtlich der Verbundqualität. Parallel zur Implantatoberfläche angeordnete Kollagenfasern und eine geringe Vaskularisation implizieren einen schwachen Kontakt, während vertikal inserierende Kollagenfasern bei guter Vaskularisation ein Zeichen für festen Kontakt darstellen.

Das Saumepithel variiert in seiner Ausdehnung und limitiert bei starker Tiefenproliferation Richtung Alveolarknochen die Kontaktstrecke des subepithelialen Bindegewebes. Die Annahme, es könne sich ein Verbund zwischen Epithel und Titanoberfläche mittels Ausbildung von Hemidesmosomen entstehen, ist nach aktueller Studienlage nicht belegt.

Obwohl eine Anlagerung des Weichgewebes bei maschinieren, säuregeätzten und plasmabeschichteten Titanimplantaten beobachtet werden konnte, zeigte sich oft nur eine parallele Anordnung kollagener Fasern ohne Anzeichen auf eine direkte Ausrichtung zur Implantatoberfläche (Abrahamsson et al. 1996, Berglundh et al. 1991, Gotfredsen et al. 1991, Cochran et al. 1997, Listgarten et al. 1992).

In der vorliegenden Studie wurde die frühe Weichgewebsanlagerung an maschinieren (M), sandgestrahlten, säuregeätzten (SLA), säuregeätzten, ultrahydrophilen (modA) sowie sandgestrahlten, säuregeätzten und ultrahydrophilen (modSLA) transgingivalen Oberflächen untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf den Einfluss der Ultrahydrophilizität gerichtet. Wie schon Studien zur Osseointegration gezeigt haben, war die Stabilisation des Blutkoagels wichtiger Faktor für eine beschleunigte Einheilung. Daher sollte das Potential der Stabilisation des Blutkoagels an einer ultrahydrophilen Oberfläche hinsichtlich der frühen Anlagerung der Weichgewebskomponenten näher beleuchtet werden.

Folgende Parameter wurden erhoben: IC (Implantatschulter) - PM (marginalster Punkt der periimplantären Mukosa), PM-aJE (apikalster Punkt des Saumepithels) und aJE-CBI (coronalster Punkt des Knochen-Implantat-Kontaktes).

Hinsichtlich der Adhäsion des subepithelialen Bindegewebes konnten in dieser Studie Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Während das subepitheliale Bindegewebe an Tag 1 an allen Gruppen von der Implantatoberfläche separiert war, zeichnete sich in der Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA in einzelnen Arealen eine feine Verbindung zwischen lokalen Fibroblasten und Kollagenfasern und der transmukosalen Oberfläche ab. In diesen Bereichen konnten auch immunhistochemisch erste Zeichen einer Antigenaktivität gegen Transglutaminase festgestellt werden. Diese Beobachtungen konnten auch an Tag 4 bestätigt werden. An zwei Proben der Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA war eine dichte Verbindung des subepithelialen Bindegewebes mit der Implantatoberfläche zu erkennen, welche eine Tiefenproliferation des Saumepithels zu verhindern schien.

In der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA an Tag 7 zeigte sich der innere Bereich des subepithelialen Bindegewebes mit seinen ortständigen Fibroblasten und Kollagenfasern in engem Kontakt und teils senkrechter Ausrichtung zur Implantatoberfläche.

Diese Entwicklung bestätigte sich zu den Heilungszeitpunkten an Tag 14 und 28.

Im Weichgewebe um die Implantate der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA stellte sich ein gut vaskularisiertes subepitheliales Bindegewebe aus Kollagenfasern dar, welche sich parallel sowie senkrecht zur Oberfläche anordneten.

Zu den Heilungszeitpunkten 7 und 14 Tagen bildete sich um die Implantate in der Gruppe M-SLA und SLA-SLA eine Zone dichten Bindegewebes mit parallelverlaufenden Kollagenfasern und wenig Blutgefäßen. Diese innere Zone wurde in der Peripherie durch gut vaskularisiertes Bindegewebe aus Kollagenfasern umgeben. Dort verliefen die Kollagenfasern in verschiedene Richtungen ähnlich der Beobachtungen der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA.

Die vorwiegend parallele Anordnung der Kollagenfasern im periimplantären Weichgewebe des Implantathalsbereiches der Gruppe M-SLA und SLA-SLA spiegelt die Beobachtungen in einigen zuvor durchgeführten Studien wieder.

Buser et. al (1992) führte eine tierexperimentellen Studie am Hund (n = 6 Hunde, n = 24 Implantate) an Implantaten mit einer hydrophoben, rauen sandgestrahlten, fein sandgestrahlten oder polierten transmukosalen Oberfläche durch. Dabei entdeckte er eine 50-100 µm dicke Zone zirkulär verlaufender Kollagenfasern um die transgingivale Implantatoberfläche. In dieser Zone fanden sich keine vaskulären Strukturen, so dass dieser Bereich mit einem entzündungsfreien Narbengewebe verglichen werden konnte. Um diesen

Bereich befand sich lockeres Bindegewebe mit einer dreidimensionalen Anordnung in verschiedenen Richtungen verlaufender Kollagenfasern (Buser et al. 1992).

Berglundh et al. (1991) entdeckten in einer Studie an 5 Beaglehunden in der periimplantären Mukosa transgingival eingeeilter enossaler Titanimplantate einen parallelen Verlauf der Kollagenfasern.

Auch Listgarten et al. (1992) führten eine Studie am Hundemodell zur Untersuchung der Weichgewebsintegration enossaler Implantate mit Titanbeschichtung und glattem transgingivalen Halsbereich durch. Nach einer Einheilzeit von 3 Monaten und licht- sowie elektronenmikroskopischer Begutachtung beschrieben Listgarten et al. eine dichte Adaption des subepithelialen Bindegewebes mit paralleler Orientierung der Kollagenfasern zur Titanoberfläche. Eine Insertion von kollagenen Strukturen an der Oberfläche konnte nicht nachgewiesen werden.

Weiterhin beobachteten Ruggeri et al. (1992) ein zirkulär um Titanimplantate angeordnetes Faserwerk. In dieser tierexperimentellen Studie wurden bei vier Affen acht Titanimplantate mittels transgingivalen Einheilmodus inseriert und nach 14 Monaten untersucht. Es wurde im Bereich des Weichgewebes eine tangentielle Anordnung der Faserstrukturen sichtbar, jedoch ohne Anzeichen auf einen direkten Kontakt zwischen Kollagenfasern und Titanoberfläche.

In der vorliegenden Studie zeigte sich in den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA ein gut vaskularisiertes Bindegewebe mit reichlich synthetisierten Kollagenfasern, welche sich teilweise senkrecht zur Implantatoberfläche organisierten. Aus histologischer Sicht konnte das den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA anliegende Bindegewebe nicht in unterschiedlich strukturierte Zonen unterteilt werden.

Über die Beobachtung von senkrechten, schräg inserierenden Kollagenfasern an Titanimplantaten publizierten schon zuvor einige Autoren.

Schroeder et al. (1981) berichteten basierend auf Studien am Affen über „ funktionell orientierte“ Kollagenfasern, welche in die Titanoberfläche der Implantate inserierten.

Auch Buser et al. (1989) beschrieben in einer Studie am Beaglehund eine senkrechte Anordnung von Kollagenfasern zur Oberfläche von Titanimplantaten. Er beobachtete im Bereich der keratinisierten Mukosa senkrechte Kollagenfasern mit dichter Anheftung an die Implantatoberfläche, während er im Bereich der nicht-keratinisierten Mukosa lediglich über parallel zur Oberfläche angeordnete Kollagenfasern berichtete.

Ähnliche Beobachtungen konnte auch Schubach et al. (1994) an reinen Titanimplantaten machen. Er entdeckte auch eine vertikale Orientierung von Kollagenfasern zur Implantatoberfläche.

Grundlage zur Ausbildung eines subepithelialen Bindegewebes, reich an kollagenen Strukturen mit dem Potential einer dichten Verbindung zur Implantatoberfläche, ist die Ausbildung einer guten Vaskularisation schon in der frühen Phase der periimplantären Wundheilung.

In dieser Studie wurde die Angiogenese mittels primären monoklonalen Antikörpern der Maus zu Transglutaminase untersucht. Dieses Enzym stabilisiert die Gewebestrukturen, indem es extrazelluläre Matrixmoleküle kovalent bindet. Vorausgegangene Studien belegen, dass Transglutaminase ein direkter Indikator für den Prozess der Angiogenese darstellt (Haroon et al. 1999, Buemi et al. 2004).

In einer Pilotstudie konnte Schwarz et al. (2007) an Beaglehunden über ein ähnliches histologisches und immunhistochemisches Muster des frühen subepithelialen Bindegewebsattachements berichten.

In dieser Pilotstudie wurde der transmukosale Anteil von modifizierten, ultrahydrophilen (modSLA) und konventionell sandgestrahlten, säuregeätzten (SLA) Titanimplantaten hinsichtlich des frühen subepithelialen Bindegewebsattachements untersucht. Es wurden modSLA- und SLA-Implantate in Ober- und Unterkiefer von vier Beaglehunden inseriert. Dabei wurde der geschlossene Einheilmodus gewählt, um eine bakterielle Kontamination zu vermeiden. Zu den Heilungszeitpunkten an den Tagen 1, 4, 7, und 14 wurde die periimplantäre Gewebereaktion histologisch (Masson-Goldner-Färbung) sowie immunhistochemisch mittels monoklonalen Antikörpern gegen Fibronectin und PCNA (proliferating cell nuclear antigen) untersucht.

Nach einer Heilungsperiode von 7 und 14 Tagen konnte beobachtet werden, dass die Implantate modSLA von einem dichten, fest anliegenden und organisierten Kollagenfasern mit reichlich Blutgefäßen umgeben waren. Neben parallel verlaufenden Kollagenfasern zeigten sich einige Fasern mit senkrechter Ausrichtung zur Implantatoberfläche. An SLA-Implantaten herrschten lediglich vom Implantat getrennte, parallel verlaufende Kollagenfasern vor. Des Weiteren zeigte das Bindegewebe an den Implantaten modSLA eine intensive Aktivität von Fibronectin sowie PCNA (proliferating cell nuclear antigen reactivity) (Schwarz et al. 2007).

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigt, dass die initiale Tiefenproliferation des Saumeithels an Tag 4 unbeeinflusst durch beide Oberflächeneigenschaften schien, obwohl die Gruppe der Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA am ersten und vierten Tag an einigen lokalisierten Arealen im transmukosalen Bereich eine leichte Verbindung anhaftender Fibroblasten und Kollagenfasern an der Implantatoberfläche zeigten. In allen Gruppen war nach sieben Tagen Heilung eine koronale Verlagerung von aJE mit entsprechend erhöhten Werten von aJE-CBI

sichtbar. Diese Beobachtung wurde durch eine Resorption des crestalen Alveolarknochens nach 14 Tagen Heilung begleitet. Aus diesen Vorgängen resultierten die signifikant höchsten Werte von aJE-CBI in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA an Tag 28. Ein Grund für diese Werte waren die geringen Werte für PM-aJE in dieser Gruppe, obwohl die Unterschiede in den verschiedenen Gruppen keine statistische Signifikanz erreichten. In allen Gruppen waren die Mittelwerte von PM-aJE sowie aJE-CBI entsprechend der Daten zuvor durchgeführter experimenteller Studien (Abrahamsson et al. 1998, Abrahamsson et al. 1996, Berglundh et al. 1991, Berglundh et al. 1996).

Berglundh et al. (2007) beobachtete erste Zeichen einer epithelialen Proliferation nach 1-2 Wochen transmukosaler Einheilung in einem Hunderversuch. Dort zeigte das Saumepithel eine apikale Proliferation von 0.5 mm nach 1-2 Wochen und von 1.42 mm nach 4 Wochen. Im Hinblick auf die vorliegenden Resultate konnte beobachtet werden, dass bei den Gruppen M-SLA und SLA-SLA das Saumepithel häufig durch einen Spalt von den Implantaten getrennt schien, während in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA zum Heilungszeitpunkt von 14 Tagen die Epithelzellen in direktem Kontakt zur Implantatoberfläche waren.

Wenn man die vorliegenden Ergebnisse interpretiert muss man berücksichtigen, dass die Adhäsion des Bindegewebes an transmukosal eingeheilten Implantaten durch eine unkontrollierbare Plaqueakkumulation beeinflusst werden kann, die zu einer Entzündungsreaktion der periimplantären Mukosa führt (Quirynen et al. 1993, Quirynen et al. 1994). Folglich könnte die mangelnde orale Hygiene in den ersten sieben Tagen der Heilungsperiode zum Schutz der periimplantären Mukosa vor Traumatisierung die Anheftung des Bindegewebes in allen Gruppen negativ beeinflusst haben. Obwohl in den vorliegenden histologischen Beobachtungen keine Entzündungszellinfiltrate im periimplantären Weichgewebe an allen Gruppen vorlagen, müssen die Resultate einer aktuellen Studie von Schwarz et al. (2007) berücksichtigt werden, welche zeigt, dass die initiale Biofilmbildung mehr durch die Mikrotopographie als durch die Hydrophilie der Implantatoberfläche beeinflusst wurde. In dieser Studie wurden folgende Mittelwerte für die supragingivale Plaque-Biofilmbildung in vivo nach 12, 24 und 48 Stunden ermittelt: 12 Stunden: SLA = modSLA > M > A = modA ($p < 0,001$), 24 Stunden: SLA > modSLA = M > A ($p < 0,001$), 48 Stunden: SLA = modSLA = M > A = modA ($p < 0,001$) (Schwarz et al. 2007).

In der vorliegenden Studie konnte in allen Gruppen eine Steigerung der Mittelwerte für IC-PM nach einer Heilungsperiode von 4 Tagen gezeigt werden, welche in einer Exposition der strukturierten Implantatoberfläche der Implantate SLA-SLA, modA-modSLA und modSLA-modSLA resultierte. Entsprechend könnte ein maschinierter Implantatthals mit einer Höhe

von ca. 0,5 mm nötig sein um gesteigerte Werte für IC-PM während der frühen Wundheilungsperiode zu begünstigen.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann geschlussfolgert werden, dass Weich- und Hartgewebeintegration hauptsächlich durch die Hydrophilizität der Implantatoberflächen und weniger durch die Mikrotopographie beeinflusst wurde.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war, den Einfluss von Hydrophilizität und Mikrotopographie verschiedener Oberflächen von transmukosal eingeheilten Titanimplantaten auf Weich- und Hartgewebe zu untersuchen.

Es wurden konventionelle sandgestrahlte und säuregeätzte (SLA) und chemisch modifizierte (modSLA) Titanimplantate mit unterschiedlich strukturierten transmukosalen Oberflächen bilateral in Ober- und Unterkiefer von fünfzehn Beagle-Hunden inseriert.

Die Tiere wurden nach 1, 4, 7, 14 und 28 Tagen geopfert.

Anschliessend wurde die Gewebereaktion histomorphometrisch sowie immunhistochemisch mittels monoklonalen Antikörpern gegen Transglutaminase II (Angiogenese) und Osteocalcin untersucht.

Während das Saumeptithel häufig durch einen Spalt von den Implantaten der Gruppe M-SLA und SLA-SLA getrennt war, konnten an der Oberfläche der Implantate der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA nach einer Heilungsphase von 14 Tagen Epithelzellen in engen Kontakt zur Implantatoberfläche beobachtet werden. Weiterhin zeigten die Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA ein gut vaskularisiertes subepitheliales Bindegewebe, reich an Kollagenfasern, welche begannen, sich teilweise senkrecht zur Implantatoberfläche auszurichten.

Die signifikant höchsten Werte für den Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) wurden in der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA zu den Heilungszeitpunkten 7, 14 und 28 Tagen gemessen.

Im Rahmen dieser Studie kann geschlussfolgert werden, dass die Hart- sowie Weichgewebsintegration vorwiegend durch die Oberflächenhydrophilizität und weniger durch die Mikrotopographie beeinflusst wird.

30.09.09 

6 Summary

The aim of the present study was to investigate the effects of surface hydrophilicity and microtopography on soft and hard tissue integration at nonsubmerged titanium implants. Implantation of conventional sand-blasted large grit and acid-etched (SLA) and chemically modified SLA (modSLA) titanium implants with differently structured transmucosal surfaces (SLA implants: machined (M), or SLA; modSLA implants: modA, or modSLA) was performed bilaterally in both upper and lower jaws of 15 beagle dogs. The animals were sacrificed after 1, 4, 7, 14, and 28 days.

Tissue reactions were assessed histomorphometrically and immunohistochemically (IH) using monoclonal antibodies to transglutaminase II (angiogenesis) and osteocalcin.

While the junctional epithelium was commonly separated from M-SLA and SLA-SLA implants by a gap, the epithelial cells appeared to be in close contact to modA-modSLA surfaces after 14 days of healing. Moreover, modA-modSLA and modSLA-modSLA groups revealed a well vascularized subepithelial connective tissue exhibiting collagen fibres that have started to extend and attach partially perpendicular to the implant surface.

Significantly highest mean bone-to-implant contact areas were observed in the modA-modSLA and modSLA-modSLA groups at days 7, 14, and 28.

Within the limits of this study, it might be concluded that both soft and hard tissue integration was mainly influenced by surface hydrophilicity, rather than by microtopography.

7 Literaturverzeichnis

1. Abrahamsson I, Berglundh T, Glantz PO, Lindhe J.: The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs, *J Clin Periodontol*, 25:721-727, 1998
2. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennstrom J, Lindhe J.: The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 7:212-219, 1996
3. Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Linder E, Wennerberg A, Lindhe J.: The mucosal attachment to titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs, *J Clin Periodontol*, 29: 448- 455, 2002
4. Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J.: Bone and soft tissue integration to titanium implants with different surface topography: an experimental study in the dog, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16: 323- 332, 2001
5. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PL.: A 15- year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw, *Int J Oral Surg* 10, 387, 1986
6. Ahmad M, McCarthy MB, Gronowicz G.: An in vitro model for mineralization of human osteoblast-like cells on implant materials, *Biomaterials*, 20:211-220, 1999
7. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J () Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man, *Acta Orthop Scand*, 52:155-170, 1981
8. Albrektsson T: Direct bone anchorage of dental implants, *J Prosthet Dent*, 50: 255-261, 1983
9. Albrektsson T, Johansson C.: Osteoinduction, osteoconduction, osseointegration, *Eur. Spine J.*, 10: 96-10, 2001
10. Al-Nawas B, Brahm R, Grötz KA, Wagner S, Kann P, Wagner W : Non-invasive Beurteilung des knöchernen Implantatlagers durch Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit, *Z Zahnärztl Implantol*, 16, 116, 2000
11. Anderson AC : *The Beagle as an Experimental Dog*, The Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A., 1970
12. Ash MM Jr., Gitlin BN, Smith WA: Correlation between plaque and gingivitis, *J Periodontol*, 35: 424-429, 1964
13. Barbier L, Schepers E: Adaptive bone remodeling around oral implants under axial und nonaxial loading conditions in the dog mandible, *Int. J. Oral Maxillofac Implants*, 12: 215-223, 1997

14. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J: Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs, *Clin Oral Implants Res*, 18:1-8, 2007
15. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P: The soft tissue barrier at implants and teeth, *Clin Oral Implants Res*, 2:81-90, 1991
16. Berglundh T, Lindhe J: Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited, *J Clin Periodontol*, 23:971-973, 1996
17. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericson I: The topography of the vascular systems in the periodontal and peri- implant tissues in the dog, *J Clin Periodontol*, 21: 189-193, 1994
18. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B: Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 3 (1): 1-8, 1992
19. Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M: Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature, *Dent Mater*, 13:258-269, 1997
20. Botticelli D, Berglundh T, Persson LG, Lindhe J.: Bone regeneration at implants with turned or rough surfaces in self-contained defects. An experimental study in the dog, *J. Clin. Periodontol.*, 32: 448-455, 2005
21. Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM: Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro, *International Journal of Oral and Maxillofac Implants*, 7:302-310, 1992
22. Branemark PI, Adell R., Breine U, Hanson B. O., Lindstrom J., Ohlson A: Intra-osseous anchorage of dental protheses. I. Experimental studies, *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3: 81- 100, 1969
23. Brett PM, Harle J, Salih V, Mihoc R, Olsen I, Jones FH, Tonetti M: Roughness response genes in osteoblasts, *Bone*, 35: 124-133, 2004
24. Brill T: Der Hund als Versuchstier in der experimentellen Chirurgie - Am Beispiel eines Langzeitgebrauchstests einer Hüftprothese aus kohlenstoffaserverstärktem Kunststoff. In: *Der Hund als Modell in der biomedizinischen Forschung und Möglichkeiten seines Einsatzes; Symposium am 26./27. März 1992 in Detmold*, 131-138. Hrsg.: Altromin GmbH & Co. KG, Lage, 1992
25. Buchs AU, Levine L, Moy P: Preliminary report of immediately loaded altiva natural tooth replacement implants, *Clin Implant Dent Relat Res*, 3, 97, 2001
26. Buemi M, Galeano M, Sturiale A: Recombinant human erythropoetin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds, *Shock*, 22:169-173, 2004

27. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J Dent Res*, 83:529-533, 2004
28. 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*, 25: 889- 902, 1991
29. Buser D, Stich H, Krekeler G, Schroeder A: Faserstrukturen der periimplantären Mukosa bei Titanimplantaten, *Z Zahnärztl Implantol*, 15- 23, 1989
30. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs, *J Periodontol*, 63:225-235, 1992
31. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J Dent Res*, 83(7), p529-33, 2004
32. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC: Soft tissue reactions to non- submerged unloaded titanium implants in beagle dogs, *J Periodontol*, 63: 225 – 235, 1992
33. Buser D, Belser UC: Fortschritte und aktuelle Trends in der oralen Implantologie. Schweiz, *Monatschr. Zahnmed.*, 108: 327-342, 1998
34. Buser D, Nydegger T, Hirt H, Cochran D, Nolte L: Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 13: 611-619, 1998
35. Buser D, Nydegger T, Oxland T, Schenk RK, Hirt HP, Cochran DL, Snétivy D, Nolte LP: Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs, *J. Biomed. Mater. Res.*, 45: 75-83, 1999
36. Carr AB, Beals DW, Larsen PE: Reverse-torque failure of screw-shaped implants in baboons after 6 months of healing, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 12: 598-603, 1997
37. Chang YL, Stanford CM, Wefel JS, Keller JC: Osteoblastic cell attachment to hydroxyapatite-coated implant surfaces in vitro, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14:239-247, 1999
38. Chavrier C, Couble ML, Hartmann DJ: Qualitative study of collagenous and non-collagenous glycoproteins of the human healthy keratinized mucosa surrounding implants, *Clin Oral Implants Res*, 5: 117- 124, 1994

39. Chavrier CA, Couble ML: Ultrastructural immunohistochemical study of interstitial collagenous components of the healthy human keratinized mucosa surrounding implants, *Int J Maxillofac Implants*, 14: 1008- 112, 1999
40. Chehroudi B, Gould TR, Brunette DM: Effects of a grooved titanium-coated implant surface on epithelial cell behavior in vitro and in vivo, *J Biomed Mater Res*, 23:1067-1085, 1989
41. Chehroudi B, Gould TR, Brunette DM. The role of connective tissue in inhibiting epithelial downgrowth on titanium-coated percutaneous implants, *J Biomed Mater Res*, 26:493-515, 1992
42. Cochran DL: A comparison of endosseous dental implant surfaces, *J Periodontol*, 70:1523-1539, 1999
43. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D: Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible, *J Periodontol*, 68:186-198, 1997
44. 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*, 40: 1-11, 1998
45. Cook SD, Weinstein AM, Klawitter JJ: Parameters affecting the stress distribution around LTI carbon and aluminium oxide implants, *J Biomed Mater Res*, 16, 875, 1982
46. Cooper LF, Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA: Generalization regarding the process and phenomenon of osseointegration, part II: in vitro studies, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 13: 163-174, 1998
47. Cordioli G, Majzoub Z, Piattelli A, Scarano A: Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 15: 668-674, 2000
48. Davies JE: In vitro modeling of the bone/implant interface, *Anat Record*, 245 (2): 426-445, 1996
49. Degidi M, Piattelli A, Felice P, Carinci F: Immediate functional loading of edentulous maxilla: a 5-year retrospective study of 388 titanium implants, *J. Periodontol.*, 76: 1016-1024, 2005
50. Deporter DA, Watson PA, Pilliar RM, Chipman ML, Valiquette NA: histological comparison in the dog of porous-coated vs. threaded dental implants, *J Dent Res*, 69:1138-1145, 1990
51. Ehrl PA, Müller M: Implantatregister. In: Hartmann, H.-J.: *Aktueller Stand der zahnärztlichen Implantologie*, Grundwerk, Spittaverlag, Balingen, 1993

52. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J: Longstanding plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 3 (3): 99-103, 1992
53. Eriksson AR, Albrektsson T: The effect of heat on bone regeneration, *Int. J. Oral Surg*, 12: 282-283, 1983
54. Falt IM, Wernisch J, Ulm C, Mailath G: Die Bedeutung der Oberflächengestaltung für die effektive Oberflächenvergrößerung enossaler Implantate, *Z Zahnärztl. Implantol*, 13, 154, 1997
55. Ferguson SJ, Brogini N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis- Gerstorfer J, Cochran DL, Buser D: Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface, *J Biomed Mater Res, A* 78:291–297, 2006
56. Fillies T, Wiesmann HP, Sommer D, Joos U, Meyer U: Primäre Osteoblastenreaktionen auf SLA- und mikrostrukturierten Implantatoberflächen, *Mund Kiefer Gesichtschirurgie*, 9: 24-28, 2005
57. Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 302:1460-1466, 1980
58. Giannobile WV, Finkelmann RD and Lynch SE: Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy: results following a single administration of PDGF/IGF-I, *J. Periodontol*, 65 (12), 1158-1168, 1994
59. Glauser R, Ruhstaller P, Windisch S, Zembic A, Lundgren A, Gottlow J, Hämmerle, CH: Immediate occlusal loading of Brånemark System TiUnite implants placed predominantly in soft bone: 4-year results of a prospective clinical study, *Clin. Implant Dent. Rel. Res*, 7 (Suppl. 1): S52-59, 2005
60. Gotfredsen K, Rostrup E, Hjørtting-Hansen E, Stoltze K, Budtz-Jorgensen E: Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys, *Clin Oral Implants Res*, 2:30-37, 1991
61. Gotfredsen K, Nimb L, Hjørtting-Hansen E, Jensen JS, Holmén A: Histomorphometric and removal torque analysis for smooth and TiO₂-blasted titanium implants. An experimental study on dogs, *Clin. Oral Implants Res.*, 3: 77-84, 1992
62. Grassi S, Piattelli A, de Figueiredo LC, Feres M, de Melo L, Iezzi G, Alba RC Jr, Shibli JA: Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces, *J Periodontol*, 77(10), p1736-43, 2006
63. Gross KA, Berndt CC, Goldschlag DD, Iacono VJ: In vitro changes of hydroxyapatite coatings, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12:589-597, 1997

64. Grössner- Schreiber B: Knochenmatrixsynthese und Mineralisation von Knochenzellen auf hydroxylapatitbeschichteten Titanoberflächen, *Z Zahnärztl Implantol*, 11, 9 , 1995
65. Guy SC, Mc Quade MJ, Scheidt MJ, McPherson JC, Rossmann JA, Van Dyke TE: In vitro atachment of human gingival fibroblasts to endosseus implant materials, *J Periodontol*, 64: 542- 546, 1993
66. Habermehl L, K. H.: Die Altersbestimmung bei Haus- und Labortieren; 2. Auflage. Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 1975
67. Hansson, G: Some measures to increase the capacity of dental implants to resist loads, *Proc. 13th Conference on Biomaterials*, 4-7 September 1997, Göteborg, Sweden, 107
68. Haroon ZA, Hettasch JM, Lai TS, Dewhirst MW, Greenberg CS : Tissue transglutaminase is expressed, active, and directly involved in rat dermal wound healing and angiogenesis, *Faseb J*;13:1787-1795, 1999
69. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM: Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone, *Physiol Rev*;69:990-1047. 26, 1989
70. Hellwig E, Klimek J, Attin Th : Parodontologie. In: Hellwig E., Klimek J., Attin Th. (Hrsg.). Einführung in die Zahnerhaltungskunde, 2. Aufl., Urban & Fischer, München: 299-401, 1999
71. Hopyan S, Gokgoz N, Bell RS, Andrulis IL, Alman BA, Wunder JS. Expression of osteocalcin and its transcriptional regulators core-binding factor alpha 1 and MSX2 in osteoid-forming tumours, *J Orthop Res*;17:633-638, 1999
72. Hormia M, Kononen M: Immunolocalization of fibronectin and vitronectin receptors in human gingival fibroblasts spreading on titanium surfaces, *J Periodontal Res*, 29: 146- 152, 1994
73. James RA, Schultz RL. Hemidesmosomes and the adhesion of junctional epithel cells to metal implants- a preliminary report, *Oral Implantol*, 4: 294- 302, 1974
74. Kasemo B, Lausmaa J: Aspects of surface physics on titanium implants. *Swed Dent J Suppl* 28:19-36, 1985
75. Kasemo B: Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects, *J. Prosthet. Dent.*, , 49: 832-837, 1983
76. Keller W, Brägger U, Mombelli A: Peri-implant microflora of implants with cemented and screw retained suprastructures, *Clin Oral Impl Res*, 9: 209-217, 1998
77. Keller JC: Physical and biological characteristics of implant materials, *Adv. Dent. Res.*, , 13: 5-7, 1999
78. Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD: The role of implant surface characteristics in the healing of bone, *Crit Rev Oral Biol Med*, 7 (4): 329- 345, 1996a

79. Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW, Cochran DL, Simpson J, Dean DD, Boyan BD: Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells, *J Biomed Mater Res*, 32 (1): 55-63, 1996b
80. Kilpadi DV, Lemons JE: Surface energy characterization of unalloyed titanium implants, *J Biomed Mater Res*, 28:1419-1425, 1994
81. Klimek J, Hellwig E: Karieätiologie und -diagnose. In: Heidemann D. (Hrsg.). *Kariologie und Füllungstherapie*, Band 2. 4.Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 3-30, 1999
82. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A: Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit, *Clin. Oral. Implants Res*, 8: 442-447, 1997
83. Ko CC, Kohn DH, Hollister SJ: Micromechanics of implants/tissue interface, *J. Oral Implantol.*, 18: 220-230, 1992
84. Krekeler G: Periimplantäre Entzündungen. In: Koeck B., Wagner W. (Hrsg.). *Praxis der Zahnheilkunde*, Band 13: Implantologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 293-304, 1996
85. Lazzara, RJ, Testori T, Trisi P, Porter SS, Weinstein RL: Histologische Analyse von Implantaten mit zwei verschiedenen Oberflächen (Osseotite und maschinell bearbeitet) am Menschen, *Int. J. Parodontol. Rest. Zahnheilkd.*, 19: 119-131, 1999
86. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Branemark PI, Eriksson B, Rockler B, Lindvall AM, Yoneyama T: Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15 (1): 53-61, 1986
87. Li D, Ferguson SJ, Beutler T, Cochran DL, Sittig C, Hirt HP, Buser D: Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acid-etched titanium surface for dental implants, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 60: 325-332, 2002
88. Lind M, Bünger C: Factors stimulating bone formation, *Eur. Spine J*, 10: 102-109, 2001
89. Lindhe J, Berglundh T: Die periimplantäre Mukosa. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (Hrsg.). *Klinische Parodontologie und Implantologie*, Quintessenz, Berlin: 862-872, 1999
90. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A: Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants, *Clin Oral Impl Res*, 2: 1- 19, 1991
91. Listgarten MA, Buser D, Steinemann SG, Donath K, Lang NP, Weber HP. Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingival, *J Dent Res*, 71:364-371, 1992

92. Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA, Mann KG: Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors, *J Clin Invest*, 95:881-887, 1995
93. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O: Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis, *Micron*, 36(7-8), p630-44, Review, 2005
94. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD: Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63), *J Biomed Mater Res*, 29 (3): 389-401, 1995
95. Masaki C, Schneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford C: Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression, *Clin Oral Implants Res*, 16:650–656, 2005
96. Masuda T, Yliheikkilä, PK, Felton DA, Cooper LF: Generalization regarding the process and phenomenon of osseointegration, part 1: in vivo studies, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, , 13: 17-30, 1998
97. McKinney RV, Steflik DE, Koth DL: Evidence for a junctional epithelial attachment to ceramic dental implants. A transmission electron microscopic study, *J Periodontol.*; 56: 579- 591, 1985
98. Mombelli A: Microbiology of the dental implant, *Adv Dent Res*, 7 (2): 202- 206, 1993
99. Mombelli A, Mericske-Stern R: Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures, *Clin Oral Impl*, 1: 1-7, 1990
100. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Land NP: The microbiota associated with successful or failing implants, *Oral Microbiol Immunol* 2 (4): 145- 151, 1987
101. Mühlemann HR: Zur Mikrostruktur der Implantatoberfläche, *Schweiz. Monatsschr. Zahnheilk*, 85: 97-112, 1975
102. Mustafa K, Silva Lopez B, Hultenby K, Wennerberg A, Arvidson K: Attachment and proliferation of human oral fibroblasts to titanium surfaces blasted with TiO₂ particles. A scanning electron microscopic and histomorphometric analysis, *Clin Oral Implants Res*, 9: 195- 207, 1998
103. 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*, 12: 515-525, 2001
104. Ogawa T, Sukotjo C, Nishimura I: Modulated bone matrix-related gene expression is associated with differences in interfacial strength of different implant surface roughness, *J. Prosthodont.*, 11: 241-247, 2002

105. Ong JL, Carnes DL, Cardenas HL, Cavin R: Surface roughness of titanium on bone morphogenic protein-2 treated osteoblast cells in vitro, *Implant Dent*, 6, 19 , 1997
106. Page RC, Schroeder HE: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work, *Lab Invest* , 34 (3): 235-249, 1976
107. Pebe P, Barbot R, Trinidad J, Pesquera A, Lucente J, Nishimura R, Nasr H: Countertorque testing and histomorphometric analysis of various implant surfaces in canines: a pilot study, *Implant Dent*, 6, 259 , 1997
108. Piattelli A, Manzon L, Scarano A, Paolantonio M, Piattelli M: Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 13: 805-810, 1998
109. Ponteriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP: Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans, *Clin Oral Implants Res*, 5 (4): 254-259, 1994
110. Quinlan P, Nummikoski P, Schenk R, Cagna D, Mellonig J, Higginbottom F, Lang K, Buser D, Cochran, D.: Immediate and early loading of SLA ITI single-tooth implants: an in vivo study, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 20: 360-370, 2005
111. Quirynen M, Bollen CM, Eyssen H, van Steenberghe D: Microbial penetration along the implant components of the Brånemark system. An in vitro study, *Clin Oral Implants Res*, 5:239-244, 1994
112. Quirynen M, van der Mei HC, Bollen CM, et al.: An in vivo study of the influence of the surface roughness of implants on the microbiology of supra- and subgingival plaque, *J Dent Res*, 72:1304-1309, 1993
113. Quirynen M, van Steenberghe D: Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study, *Clin Oral Implants Res*, 4:158-161, 1993
114. Ramires PA, Wennerberg A, Johansson CB, Cosentino F, Tundo S, Milella E: Biological behavior of sol-gel coated dental implants, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 14: 539-545, 2003
115. Raymond MH, Schutte BC, Torner JC, Burns TL, Willing MC. Osteocalcin: genetic and physical mapping of the human gene BGLAP and its potential role in postmenopausal osteoporosis, *Genomics*, 60:210-217, 1999
116. Reilly TM, Seldes R, Luchetti W, Brighton CT: Similarities in the phenotypic expression of pericytes and bone cells, *Clin Orthop* 1998:95-103.
117. Rickard DJ, Kassem M, Hefferan TE, Sarkar G, Spelsberg TC, Riggs BL. Isolation and characterization of osteoblast precursor cells from human bone marrow, *J Bone Miner Res*, 11:312-324, 1996

118. Rimondini L, Fare S, Brambilla E, et al.: The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium, *J Periodontol*, 68:556-562, 1997
119. Romanos GE, Schoter- Kermani C, Weingart D, Strub JR: Health human periodontal versus peri- implant gingival tissues: an immunohistochemical differentiation of the extracellular matrix, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10: 750- 758, 1995
120. Ruggeri A, Franchi M, Marini M, Trisi P, Piatelli A: Supracrestal circular collagen fiber network around osseointegrated nonsubmerged titanium implants, *Clin Oral Implants Res*, 3: 169- 175,1992
121. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J: Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces, *J Biomed Mater Res, A* 76:323–334, 2006
122. Saxe SR, Greene JC, Bohannon HM and Vermillion JR: Oral debris, calculus, and periodontal disease in the beagle dog, *Periodontics*, 5 (5), 217-225, 1967
123. Schlegel KA, Park J, Kloss FR, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Wiltfang J: Mikroradiographische und immunhistochemische Ergebnisse der topischen Knochenlagerkonditionierung vor Implantationen, *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, (Suppl. 1) D22, 2001
124. Schmid J, Wallkamm B, Hammerle CH, Gogolewski S, Lang NP: The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment, *Clin Oral Implants Res*, 8:244-248, 1997
125. Schneider GB, Perinpanayagam H, Clegg M, Zaharias R, Seabold D, Keller J, Stanford C: Implant surface roughness affects osteoblast gene expression, *J. Dent. Res.*, 82: 372-376, 2003
126. Schroeder A, Van der Zypen E, Stich H, Sutter F: The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endostal implants with titanium sprayed surfaces, *J Maxillofac Surg*, 9: 15- 25, 1981
127. Schroeder HE: *Orale Strukturbiologie, Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks*. 5. unver. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1992.
128. Schupbach P, Hurzeler M, Grunder U: Implant-tissue interfaces following treatment of peri-implantitis using guided tissue regeneration: a light and electron microscopic study, *Clin Oral Implants Res*, 5:55-65, 1994
129. Schwartz Z, Kieswetter K, Dean DD, Boyan BD: Underlying mechanisms at the bone-surface interface during regeneration, *J Periodontal Res*, 32, 166, 1997
130. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J: Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemically modified (SLActive®) and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs, *J Clin Periodontol*, 34:78–86, 2007

131. Schwarz F, Herten M, Wieland M, Dard M, Becker J. Chemically modified, ultra-hydrophilic titanium implant surfaces (in German), *Mund Kiefer Gesichtschir*, 11:11-17, 2007
132. Schwarz F, Rothamel D, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J: Effects of an Er:YAG laser and the Vector ultrasonic system on the biocompatibility of titanium implants in cultures of human osteoblast-like cells, *Clin Oral Implants Res*, 14:784-792, 2003
133. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J: Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA® titanium implants. A pilot study in dogs, *Clinical Oral Investigations*, 11: 245-255, 2007
134. Schwarz F, Sculean A, Wieland M, Horn N, Nuesry E, Bube C, Becker J. Effects of hydrophilicity and microtopography of titanium implant surfaces on initial supragingival plaque biofilm formation. A pilot study. *Mund Kiefer Gesichtschir.*, Dec;11(6):333-8, 2007
135. Sommerfeldt DW, Rubin CT: Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton, *Eur. Spine J.*, 10: 86-95, 2001
136. Sordyl CM, Simons AM, Molinari JA: The microbial flora associated with stable endosseous implants, *J Oral Implantol* 21, (1): 19-22, 1995
137. Strunz V: *Enossale Implantationsmaterial in der Mund-Kieferchirurgie*, Carl Hanser Verlag, 1985
138. Sullivan DY, Sherwood RL, Mai TN: Preliminary results of a multicenter study evaluating a chemically enhanced surface for machined commercially pure titanium implants, *J. Prost. Dent.*, 78:379-386, 1997
139. Taborelli M, Jobin M, Francois P, Vaudaux P, Tonetti M, Szmukler-Moncler S, Simpson JP, Descouts P: Influence of surface treatments developed for oral implants on the physical and biological properties of titanium. (I) Surface characterization, *Clin Oral Implants Res*, 8:208–216, 1997
140. Testori T, Wiseman L, Woolfe S, Porter S: A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant: Four-year interim report, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 16: 193-200, 2001
141. Thomas KA, Kay JF, Cokk SD, Jarcho M: The effect of surface macrotexture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials, *J. Biomed. Mater. Res.*, 21: 1395-1414, 1987
142. Trisi P, Lazzara R, Rao W, Rebaudi A: Knochen-Implantat-Kontakt und Knochenqualität – Bewertung des erwarteten und tatsächlich vorhandenen

- Knochenkontakts bei maschinenbearbeiteten und Osseotite-Implantatoberflächen, *Int. J. Par. Rest. Zahnheilkd.*, 22: 535-545, 2002
143. Trisi P, Rao W, Rebaudi A: A histometric comparison of smooth and rough titanium implants in human lowdensity jawbone, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 14: 689-698, 1999
 144. Truhlar R, Morris H, Ochi S: Implant surface coating and bone quality-related survival outcomes through 36 months post-placement of root-form endosseous dental implants, *Ann. Periodontol.*, 5: 109-118, 2000
 145. Uthoff HK: Mechanical factors influencing the holding power of screws in compact bone, *J. Bone Joint Surg.*, 55B: 633-639, 1973
 146. Vollmerhaus B, Roos H und Quecke A: Über die biologische Wertigkeit der Bewegung im Kiefergelenk von Schäferhund und Hauskatze, *Tierärztl. Prax.*, 24, 73–78, 1996
 147. Von Recum AF, van Kooten TG: The influence of micro-topography on cellular response and the implications for silicone implants, *J Biomater Sci Polym Edition* 7, (2): 181-198, 1995
 148. Wagner W, Nawas BA (Implantatmaterialien und Konstruktionsprinzipien der Implantate aus chirurgischer Sicht, *Praxis der Zahnheilkunde, Implantologie*: 62-93, 2004
 149. Watzek G, Matejka M, Grundschober F, Plenck H: Enossale Implantate – Theoretische und morphologische Grundlagen - klinische Konsequenzen, *Z. Stomatol.*, 82: 27-49, 1985
 150. Weber HP, Buser D, Donath K et al.: Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non- submerged unloaded titanium dental implants. A Histometric study in beagle dogs, *Clin Oral Implants Res*, 7: 11- 19, 1996
 151. Weiss J, Maess J, Nebendahl K und Rossbach W: *Haus- und Versuchstierpflege*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1996
 152. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B: Design and surface characteristics of 13 commercially available oral implant systems, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 8: 622-633, 1993
 153. Wennerberg A, Ektessabi A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B: A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 12: 486-494, 1997
 154. Wennerberg A, Hallgren C, Johansson C, Danelli S: A histomorphometrical evaluation of 40 implants prepared with two surface roughnesses each, *Proc. 13th European Conference on Biomaterials*, 4-7 September 1997a, Göteborg, Sweden, 21

155. Wennerberg A: Implant design and surface factors, *Int. J. Prosthodont.*, 16 (Supl.): 45-51, 2003
156. Wilke HJ, Claes L, Steinemann S: The influence of various titanium surfaces on the interface shear strength between implants and bone, *Adv. Biomater.*, 9: 309-311, 1990
157. Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Schlegel KA: Implantatbett und Implantatlager – nur Einflussfaktoren für die Osseointegration oder beeinflussbare Faktoren?, *Z.M.*, 91: 44-48, 2001
158. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM: Ätiologie und Pathogenese. In: Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH (Hrsg.), *Farbatlant der Zahnmedizin. Parodontologie, Band 1. 3.Aufl.* Thieme, Stuttgart, New York: 21-76, 2003
159. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM: Mikrobielle Diagnostik. In: Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH (Hrsg.), *Farbatlant der Zahnmedizin. Parodontologie, Band 1. 3.Aufl.* Thieme, Stuttgart, New York: 179, 2003
160. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E: Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone, *J. Biomed. Mater. Res.*, 29: 1567-1575, 1995
161. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan B: High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure, *J Biomed Mater Res A*, 74:49-58, 2005
162. Zitzmann NU, Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J : Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. An experimental study in dogs, *J Clin Periodontol*, 29:456-461, 2002

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung des Kontaktwinkels zwischen Implantatoberfläche und benetzender Flüssigkeit und verschiedene Beispiele für die Benetzbarkeit von Oberflächen unterschiedlicher Hydrophilizität
- Abbildung 2: Lagerung der modSLA-Implantate in isotonischer Kochsalzlösung (oben) und konventionelle Lagerung der SLA-Implantate
- Abbildung 3: Unterschiedliche Oberflächenmodifikationen im transmukosalen Implantatanteil
- Abbildung 4: Darstellung der Benetzbarkeit von Implantaten vom Typ modSLA und SLA: oben: modSLA in NaCl-Lösung, unten SLA in NaCl-Lösung
- Abbildung 5: Implantatinsertion mit einem Implantatbettabstand von 10mm und einem Abstand der Implantatschulter zum krestalen Knochen von 1,8 mm
- Abbildung 6: dichter Verschluss mittels fortlaufender Naht mit resorbierbarem Nahtmaterial in der Dimension 5.0 (Resorba™, Nürnberg, Germany)
- Abbildung 7: Darstellung der zu bestimmenden Messpunkte an einem Beispielpräparat
- Abbildung 8: An Tag 1 zeigten sich im transmukosalen Anteil der Implantate kleine Areale mit einer feinen Verbindung zwischen Kollagenfasern und Implantatoberfläche bei positiver Transglutaminasereaktion (1. Tag, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).
- Abbildung 9: An Tag 1 zeigten sich im transmukosalen Anteil der Implantate kleine Areale mit einer feinen Verbindung zwischen Kollagenfasern und Implantatoberfläche bei positiver Transglutaminasereaktion (1. Tag, modSLA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).
- Abbildung 10: Negative Kontrolle der Transglutaminasereaktion (1. Tag, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 500, TG-Färbung).

Abbildung 11: Stabilisation des Blutkoagulums an der enossalen Oberfläche der Implantate modA-modSLA und modSLA-modSLA (1. Tag modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 12: In der provisorischen Bindegewebsmatrix konnte eine intensive Transglutaminasereaktivität nachgewiesen werden (1. Tag, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

Abbildung 13: Negative Kontrolle der Transglutaminasereaktion (1. Tag, mod-SLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

Abbildung 14: Am Tag 4 konnte bei allen Gruppen ein Wachstum des Saumepithels in die Tiefe des enossalen Anteils des Implantatbettes beobachtet werden (M-SLA, Oberkiefer, 100-fache Vergrößerung).

Abbildung 15: Am Tag 4 konnte bei allen Gruppen ein Wachstum des Saumepithels in die Tiefe des enossalen Anteils des Implantatbettes beobachtet werden (M-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Abbildung 16: Dichte Verbindung von subepitheliales Bindegewebe zu Implantatoberfläche mit Verhinderung des Wachstums des Saumepithels nach apikal (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 17: Dichte Anheftung des subepitheliales Bindegewebes an die Implantatoberfläche und Verhinderung des Wachstums des Saumepithels in apikale Richtung (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 18: Erste Zeichen einer Osteocalcin-Antigen-Aktivität am enossalen Anteil der modSLA-Oberfläche (Tag 4, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, OC-Färbung).

Abbildung 19: Negative Kontrolle Osteocalcin (Tag 4, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, TG-Färbung).

Abbildung 20: Einsprossung von Blutgefäßen aus der Spongiosa des wandständigen Alveolarknochens in die provisorische Bindegewebsmatrix (Tag 4, M-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

Abbildung 21: Negative Kontrolle Transglutaminase (Tag 4, M-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, TG-Färbung).

Abbildung 22: Brückenbildung und Auffüllung des Spaltes mit jungem Knochen und ortständigen Knochenpartikeln zur Implantatoberfläche (4. Tag, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, , MG-Färbung).

Abbildung 23: An Tag 7 zeigten alle Gruppen einen signifikant geringeren Wert für PM-aJE und erhöhte Werte für aJE-CBI. Das subepitheliale Bindegewebe schien in nahem Kontakt mit den modA-SLA und modSLA-modSLA (modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 24: Adhärente Fibroblasten und Kollagenfasern mit teilweise senkrechter Ausrichtung zur Implantatoberfläche (400-fache Vergrößerung von Abbildung 23).

Abbildung 25: Neugebildete Trabekel von Geflechtknochen an einem Implantat der Gruppe M-SLA (Tag 7, modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Abbildung 26: Implantate modA-modSLA, welche ein erhöhtes Gehalt an mineralisierter Matrix enthalten (Tag 7, modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Abbildung 27: Resorptionsvorgänge im kristallinen Anteil des Alveolarknochens durch mehrkernige Osteoklasten (Pfeile) an Tag 14 (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 28: Einige proliferierende Kollagenfasern mit vertikaler Ausrichtung und Anheftung an die Implantatoberfläche im Bereich des suprakrestalen Bindegewebes bei den Gruppen modA-modSLA und modSLA-modSLA (modA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 400, MG-Färbung).

Abbildung 29: Implantatoberfläche der Gruppe M-SLA mit parallel verlaufenden Kollagenfasern. (M-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 30: Paralleler Faserverlauf an einer Implantatoberfläche der Gruppe SLA-SLA (SLA-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 31: An Tag 28 zeigte das Saumepithel an den Implantaten der Gruppe modA-modSLA und modSLA-modSLA häufig eine feste Anheftung an die Oberfläche (modSLA-modSLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 32: 400-fache Vergrößerung der Abbildung 31.

Abbildung 33: Die Kollagenfasern an den Implantaten modA-modSLA und modSLA-modSLA erschienen als kleine Filamente mit vertikaler Ausrichtung zur entsprechenden Implantatoberfläche (Tag 28, modA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 400, MG-Färbung).

Abbildung 34: In der Gruppe M-SLA und SLA-SLA wurde häufig ein Spalt beobachtet, der zwischen der Implantatoberfläche und dem subepithelialen Bindegewebe lag (SLA-SLA, Unterkiefer, Vergrößerung x 100, MG-Färbung).

Abbildung 35: Wundheilung im enossalen Implantatanteil der Implantate modSLA-modSLA. Es ist eine fortschreitende Auffüllung der intertrabekulären Räume mit folgender Reifung in primäre und sekundäre Osteone sichtbar (Tag 28, modSLA-modSLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

Abbildung 36: Wundheilung im enossalen Implantatanteil der Implantate SLA-SLA. Es zeigt sich eine fortschreitende Auffüllung der intertrabekulären Räume und folgender Reifung in primäre und sekundäre Osteone (Tag 28, SLA-SLA, Oberkiefer, Vergrößerung x 200, MG-Färbung).

9 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: BIC zu den Heilungszeitpunkten (1, 4, 7, 14 und 28 Tage)
- Tabelle 2: Mittelwerte jeder Versuchsgruppe von IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI zu allen Heilungszeitpunkten (1, 4, 7, 14 und 28 Tage)
- Tabelle 3: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 1
- Tabelle 4: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 4
- Tabelle 5: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 4
- Tabelle 6: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 7
- Tabelle 7: Werte für BIC aller Gruppen für Tag 7
- Tabelle 8: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 14
- Tabelle 9: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 14
- Tabelle 10: Werte für IC-PM, PM-aJE, aJE-CBI aller Gruppen an Tag 28
- Tabelle 11: Werte für BIC aller Gruppen an Tag 28
- Tabelle 12: Darstellung der Werte für BIC aller Gruppen im Oberkiefer zu allen Heilungszeitpunkten (Tag 1, 4, 7, 14 und 28)
- Tabelle 13: Darstellung der Werte für BIC im Unterkiefer aller Gruppen zu allen Heilungszeitpunkten (Tag 1, 4, 7, 14 und 28)
- Tabelle 14: Darstellung der Werte für PM-aJE aller Gruppen zu den Heilungszeitpunkten Tag 4, 7, 14 und 28
- Tabelle 15: Darstellung der Werte für IC-PM aller Gruppen zu den Heilungszeitpunkten Tag 4, 7, 14 und 28

Tabelle 16: Darstellung der Werte für IC-PM aller Gruppen zu den Heilungszeitpunkte Tag 4, 7, 14 und 28

10 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name, Vorname: Mihatovic, Ilja

Geburtsdatum: 03. 08. 1982

Geburtsort: Solingen

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Ivo Mihatovic
Ulricke Scholz-Mihatovic

Schulischer und beruflicher Werdegang:

Grundschule: 1989-1993 Grundschule Uferstrasse Leichlingen

Gymnasium: 1993-2002 Landrat-Lucas-Gymnasium
Leverkusen; Allgemeine Hochschulreife 2002

Universität zu Köln: 2002-2004 Studium der Zahnmedizin

HHU Düsseldorf: 2004-2008 Studium der Zahnmedizin;
zahnärztliche Approbation 2008

Beruflich: seit August 2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der
Westdeutschen Kieferklinik Düsseldorf, Abteilung für
zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme, Direktor: Prof.
Dr. Jürgen Becker

11 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Oberarzt PD Dr. Frank Schwarz. Er ermöglichte mir wissenschaftlich zu arbeiten sowie die Bearbeitung dieses interessanten Projektes. Dank seiner Hilfe und Unterstützung konnte diese Arbeit fertiggestellt werden.

Des Weiteren bedanke ich mich natürlich bei Prof. Dr. Jürgen Becker für die Überlassung des Themas und meine praktische Ausbildung.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Kollegen und Freund, Daniel Ferrari, für die Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit an der HHU bedanken.

Weiterhin möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie und Leonie März für jegliche Hilfestellung bei dieser Arbeit bedanken.

Und natürlich danke ich den anderen Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe Frau Hartig, Frau Dr. Herten und Herrn Golubovic für die Unterstützung bei den Tierexperimenten, sowie der histologischen und immunhistologischen Aufarbeitung der Proben.

12 Anhang

Im Folgenden ist die Publikation dieser Arbeit beigefügt.

Journal of Periodontology (2007; 78: 2171-84)

Schwarz F, Ferrari D, Herten M, Mihatovic I, Wieland M, Sager M, Becker J:

Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at nonsubmerged titanium implants. An immunohistochemical study in dogs.