

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. J. Becker

**Auswirkungen von Plaqueakkumulation auf die
Osseointegration von Titan und Titan-Zirkonium Implantaten.
Eine histologische und immunohistochemische Analyse.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sebastian Niels Bradu

2015

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

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

Dekan

Erstgutachter: Prof.Dr. Schwarz

Zweitgutachter: Prof.Dr.med.dent. Wilmes

Meiner Familie gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schwarz, F., Mihatovic, I., Golubovic, V., Bradu, S., Sager, M.,

Becker, J., (2014), Impact of plaque accumulation on the osseointegration of titanium–zirconium alloy and titanium implants. A histological and immunohistochemical analysis. *Clinical Oral Implants Research* 0, (1–7)

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Verbesserung der Osseointegration nutzt man heutzutage die gezielte Beschichtung der Implantatkörper mit modifizierten Oberflächen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fragestellung nachgegangen, welchen Einfluss die Plaqueakkumulation auf die Osseointegration von oberflächenbehandelten, hydrophilen Titan (Ti) und Titan-Zirkonium (TiZr) Implantaten hat.

Die Implantate wurden mit einer sandgestrahlten, säuregeätzten und chemisch modifizierten enossalen Oberfläche und einem maschinieren (M) transmucosalen Teil bilateral (ein Implantattyp auf jeder Seite) in den Oberkiefer von 6 Foxhunden inseriert. Im *Split-mouth* Design wurde eine experimentelle Mucositis jeweils zufällig auf einer Kieferseite induziert (*NPC*). Auf der kontralateralen Seite wurde 3-mal in der Woche die Plaque mechanisch entfernt (*PC*). Nach 16 Wochen wurden Gewebebiopsien für die histologische (*bone to implant-BIC*) und immunohistochemische (CD68) Aufarbeitung gewonnen.

Die *BIC*- Werte variierten zwischen 81.96% (TiZrM) und 88.72% in der *NPC*-Gruppe und zwischen 87,88% (TiM) und 92,69% (TiZrM) in der *PC*- Gruppe. Obwohl die *BIC*- Werte im koronalen Bereich der *NPC*- Gruppe niedriger waren, konnte innerhalb der Gruppen (*NPC* vs. *PC*) keine statische Signifikanz für beide Implantattypen festgestellt werden.

Die Osseointegration der TiZrM- und TiM- Implantate wurde nicht durch die Induktion einer Plaqueakkumulation beeinflusst.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	resorbierbarer Kollagenschwamm
AJE	apikale Extension des Saumepithels
APS	adsorptiv gebundenes BMP
BD	Knochendichte
BF	neue Knochenfülle
BIC	Knochen- Implantat -Kontakt
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMP-A	nicht kovalent immobilisiertes rhBMP-2
BMP-B	kovalent immobilisiertes rhBMP-2
CBI	koronalste Niveau des Knochens in Kontakt mit dem Implantat
CSS	Chromschwefelsäure
DL	Defektlänge
GBR	guided bone regeneration
GTR	guided tissue regeneration
IS	Implantatschulter
modSLA	sandgestrahlt, säuregeätzt und hydrophil
M	maschiniert
MT	neugebildetes mineralisiertes Gewebe
NBH	neue Knochenhöhe
NPC	<i>no plaque control</i>
TiZr	Titan-Zirkonium
OC	Osteocalcin
OK	Oberkiefer
P	Signifikanzniveau
PC	<i>plaque control</i>
PLF	prozentuale Defektauffüllung
SLA	sandgestrahlt und säuregeätzt
TPS	Titan plasmabeschichtet
UK	Unterkiefer

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1.Theoretische Grundlagen:	3
1.1.1. Osseointegration	3
1.1.2. Ultrahydrophile metallische Biomaterialien	4
1.2 Definition Mukosa.....	5
1.3 Definition Mukositis und Periimplantitis.....	5
1.4 Titan-Zirkonium	6
1.5 Hypothese	7
2.1 Tiere	8
2.2 Studiendesign	8
2.3 Anästhesieprotokoll.....	9
2.4 Versuchsdurchführung	10
2.5 Tötung der Tiere.....	11
2.6 Histologische Vorbereitung	11
2.7 Toluidin-blau-Färbung	11
2.8 Immunohistochemische Kennzeichnung	12
2.9 Histologische und Immunohistochemische Analyse	13
2.10 Statistik.....	13
3. ERGEBNISSE	13
3.1 Klinische Beobachtungen	13
3.2 Histomorphometrische Analyse	14
3.3 Immunohistochemische Analyse	20
3.4 Explorative Datenanalyse	22

4. DISKUSSION.....	40
4.1. Material und Methodik.....	40
4.2. Osseointegration	41
4.2.1. Mod-SLA-Oberflächen und ihre Auswirkung auf die Osseo-Integration	41
4.2.2. Osseointegration nach Plaquakkumulation: TiM vs. TiZrM- Implantate.....	43
5. SCHLUSSFOLGERUNG.....	47
6. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	48
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	62
8. TABELLENVERZEICHNIS.....	64
9. DANKSAGUNG.....	65
10. LEBENSLAUF.....	66

1. EINLEITUNG

Mit dem Verlust von Zähnen kommt es durch funktionelle und ästhetische Einschränkungen für die meisten Betroffenen zu einer Abnahme der Lebensqualität. Im Durchschnitt fehlen den Patienten 14,2 Zähne, 22,6% der Patienten sind zahnlos. Die Hauptursachen für den Verlust von Zähnen sind kariöse Zerstörung und Parodontalerkrankungen. Gemäß der Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS 4) aus dem Jahr 2005, ist das Risiko an einer Parodontitis und damit häufig einhergehender Wurzelkaries zu erkranken besonders für die Menschen ab 65 Jahren und älter erhöht. Fehlende Zähne zu ersetzen ist eines der Kernziele in der Zahnmedizin. Lange galten herausnehmbare Prothesen oder festsitzende Brücken dabei als Goldstandard. Seit es in den 1960er Jahren allerdings erstmals gelungen ist, dentale Implantate zu inserieren, hat die Implantologie die Zahnmedizin grundlegend verändert. (Chercheve et al., 1957, Kerschbaum et al., 1986, Linkow et al., 1966, 1970, Ries et al., 1983, Tesch et al., 1991).

Implantate sind künstliche Zahnwurzeln, die dem Ersatz einzelner verlorengegangener Zähne dienen und die Verankerung ganzer Prothesen auch im zahnlosen Kiefer ermöglichen. So ist die Verwendung dentaler Implantate zum heutigen Zeitpunkt eine weit verbreitete und akzeptierte Behandlungsmethode, wenn es um die Versorgung (teilweise) zahnloser Patienten geht. Dass sich die moderne Implantologie in der Zahnmedizin durchgesetzt hat, basiert in erster Linie auf den hohen Erfolgs- bzw. Überlebensraten dentaler Implantate. Die Erfolgsrate beschreibt die Anzahl an Implantaten, welche nach Insertion osseointegriert und somit stabil eingeheilt sind. Dies untersuchte in den 90er Jahren eine Forschungsgruppe um Jemt: Bei einer Gruppe von 48 Patienten, welche über 80 Jahre alt waren und ihren ersten implantologischen Eingriff erhielten, sind insgesamt 254 Implantate inseriert worden. Bis zum Zeitpunkt der Freilegung gingen sechs der Implantate aufgrund mangelhafter Einheilung verloren (Jemt et al., 1993). Auch Grant analysierte in einer aktuelleren Studie die Erfolgsrate dentaler Implantate. Von insgesamt 160 inserierten Implantaten heilte ein einziges nicht ein. Die Erfolgsrate liegt also bei fast 100% (99,4%) (Grant et al., 2007).

Auch bei Grant wurden ausschließlich Patienten in der achten Lebensdekade und älter untersucht. Die Erfolgsrate ist somit unabhängig vom Alter (Bryant et al., 1998). Das Langzeitüberleben von Implantaten wird beschrieben mit den sogenannten Überlebensraten. Es ist nach einer erfolgreichen Einheilung abhängig von dem Implantatdesign (Dimension, Form), dem Implantatmaterial, der Oberflächenstruktur des Implantatkörpers, dem chirurgischem Vorgehen und dem Zeitpunkt der Implantatinsertion (Renouard & Nisand 2006; Ganeles et al., 2008; Penarrocha-Diago et al., 2012; Jung et al., 2013).

In Abhängigkeit dieser Einflussfaktoren werden heutzutage Fünf-Jahres-Überlebensraten für dentale Implantate von >90% erreicht. Dies konnte auch Lekholm in einer 2008 veröffentlichten Studie bestätigen: Die Überlebensrate dentaler Implantate, welche vor 20 Jahren bei insgesamt 17 Patienten gesetzt wurden, betrug nach zwei Dekaden 91% (Lekholm et al., 2006).

1.1.Theoretische Grundlagen:

1.1.1. Osseointegration

Die erfolgreiche Einheilung wird in der Fachsprache als Osseointegration bezeichnet. Dieser Begriff wurde in 1960er Jahren von Branemark, einem Pionier im Bereich der dentalen Implantologie, eingeführt und ist definiert als direkte, strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen geordnetem lebenden Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates (Branemark et al., 1969). Albrektsson und Johansson beschrieben die Implantateinheilung in drei Phasen. Demzufolge wird zunächst durch Migration und Differenzierung mesenchymaler Zellen die Knochenneubildung induziert (Osteoinduktion). Es kommt zur Verteilung osteogener Zellen und zum Knochenwachstum auf der Implantatoberfläche, welches durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch Osteoblasten gefördert wird (Osteokonduktion). Schließlich wird der zunächst gebildete Geflechtknochen mit Hilfe von Osteoklasten umgebaut und durch lamellaren Knochen ersetzt (Osteointegration) (Albrektsson und Johansson, 2001). Heutzutage gilt ein Implantat als osseointegriert, wenn ein direkter Knochen-Implantat-Kontakt ohne bindegewebige Einschlüsse besteht (Albrektsson et al., 1983, Davis et al., 1998), was von der Makro- und Mikrostruktur eines Implantates abhängig ist. Varianten der Makrostruktur stellen zum Beispiel Rillen oder Poren im Implantatkörper dar, durch welche eine Makroretention erreicht wird. Diese ist verantwortlich für die mechanische Stabilität und das Tragen von Aufbauten und wird heutzutage am ehesten durch Schraubengewinde erreicht. Bei der Mikrostruktur ist die Gestaltung der Implantatoberfläche entscheidender Faktor für die mikroretentiven Eigenschaften eines Implantates. Diese Mikroretention kann durch gezielte mechanische und chemische Modifikationen der Implantatoberfläche verändert werden, mit dem Ziel Zelladhäsionen und Proliferationen zu fördern und somit das Knochenwachstum zu induzieren.

Die Gestaltung der Implantatoberflächen wurde seit der Einführung dentaler Implantate mehrfach modifiziert, sowohl in den topographischen als auch

chemischen Eigenschaften (Buser, 2001; Buser et al., 2004). Dabei kann man die Oberfläche rein mechanisch oder durch additive (z.B. Titanplasmaspraybeschichtung) und ablativ Verfahren (z.B. Säureätzung) modifizieren. Es gibt zahlreiche Studien, welche bestätigen, dass die Vermehrung der Osteoblasten mit dem Grad der Rauigkeit der Implantatoberfläche zunimmt (Baker et al., 1999, Bowers et al., 1992, Buser et al., 1999, 2000, Cochran et al., 1994, 1999, Luongo et al., 2005, Pinholt et al., 2003, Thomas et al., 1985, Ostman et al., 2005, Wennerberg et al., 1997). Der Grad der Rauigkeit fördert aber nicht nur die Osteoblastenproliferation, sondern hemmt gleichzeitig das Fibroblastenwachstum (Teng et al., 2012), was per definitionem eine erfolgreiche und stabile Osseointegration ermöglicht.

1.1.2.Ultrahydrophile metallische Biomaterialien

Grundlage für die erfolgreiche Einheilung eines Implantates ist neben der Mikro- und Makrostruktur auch die Benetzbarkeit einer Implantatoberfläche. Die Benetzbarkeit eines Implantates wird durch den sogenannten Kontaktwinkel beschrieben. Der Kontaktwinkel ist der Winkel, den ein Flüssigkeitstropfen mit einer festen Oberfläche bildet. Ist der Kontaktwinkel klein und die Wechselwirkung zwischen Flüssigkeit und Feststoff groß, bezeichnet man die Oberfläche als ultra-hydrophil (ca. 0°). Bei extrem geringer Wechselwirkung nennt man die Oberfläche ultrahydrophob (ca. 160°). Mit ansteigendem Kontaktwinkel wird die Oberfläche eines Stoffes hydrophober. Hydrophilizität und Hydrophobizität sind Begriffe, die auf wässrige Systeme beschränkt sind. Die Terminologie für nicht wässrige Systeme ist Lipophilizität und Oleophilizität (Wang et al., 1997). Die Blätter der Lotusblume besitzen beispielsweise einen Kontaktwinkel von ca. 160° , durch den extrem hohen Randwinkel und die geringe Adhäsion perlen Wassertropfen an der Oberfläche ab und haben eine selbstreinigende Wirkung, was als Lotuseffekt beschrieben wird.

Dieser Effekt der selbstreinigenden Wirkung konnte von mehreren Forschungsteams für ultrahydrophile Oberflächen beschrieben werden (Fürstner et al., 2000, Wang et al., 1997 und Hyakawa et al., 1998). Auch

auf Titan und 316L-Stahl konnte mit Hilfe von Chromschwefelsäure eine neue Oberfläche mit starker Adhäsion und ultrahydrophilen Eigenschaften erzeugt werden. Diese Oberfläche ist jedoch im μm - Bereich nicht glatt, sondern rau und hat einen Kontaktwinkel von ca. $4\text{-}6^\circ$ (Jennissen et al., 2001). Er bezeichnete dieses Phänomen als „inversen Lotuseffekt“. Es sind neuartige ultrahydrophile metallische Biomaterialien entstanden, die nach Chromschwefelsäurebehandlung Randwinkel mit Wassertropfen von $4\text{-}9^\circ$ aufweisen (Jennissen et al., 2001). Durch die Oberflächenmodifizierung mit CSS wird die Osseointegration beschleunigt, was klinisch durch eine Verbesserung der Einheilzeit sichtbar wird (Becker et al., 2006). Die verbesserte Einheilung, sowohl knöchern als auch im Weichgewebe wird maßgeblich von der Hydrophilizität und nur sekundär von der Mikrostruktur bestimmt (Schwarz et al., 2007).

1.2 Definition Mukosa

Im Unterschied zur Gingiva, welche per definitionem das den Zahn umgebende Weichgewebe darstellt, wird das periimplantäre Weichgewebe als Mukosa bezeichnet. Sie unterscheidet sich hauptsächlich in der Ausrichtung des Faserapparates und der Vaskularisierung von der Gingiva. Während die Gingiva stark vaskularisiert ist und der Faserapparat quer zur Wurzel verläuft und über den Wurzelzement mit dieser verwachsen ist, laufen die Fasern der periimplantären Mukosa parallel zur Implantatoberfläche. Zudem ist sie deutlich weniger durchblutet und entspricht somit eher einem schlecht vaskularisierten Narbengewebe (Berglundh et al., 1991, 1994).

1.3 Definition Mukositis und Periimplantitis

Bei den periimplantären Erkrankungen unterscheidet man die periimplantäre Mukositis von der Periimplantitis- sie zählen zu den Spät komplikationen nach primär erfolgreicher Insertion und Einheilzeit, welche durch einen bakteriellen Biofilm und weitere Kofaktoren ausgelöst werden (Golubovic, 2012). Dieser Biofilm entsteht durch die räumliche Organisation von Mikroorganismen,

welche in einer Extrazellulärmatrix eingebettet sind und sich auf diversen Oberflächen niederlassen können (Schwarz et al., 2008). Diese Extrazellulärmatrix ist eine protektive Glykokalix, welche von Phagozyten nicht oder nur schwer penetriert werden kann und zudem Stoffe freisetzt, welche zum Beispiel Antibiotika oder Angriffe von Immunzellen abwehren kann. Somit verhält sich dieser Biofilm wie ein eigenständiger, mehrzelliger Organismus, der selbst in schwierigsten Milieus überlebensfähig ist (Golubovic, 2012). Auf mikrobiologischer Ebene, setzt sich der Biofilm überwiegend aus grampositiven, fakultativ anaeroben Kokken (*Streptococcus sanguis*, *-mutans* und *-salivarius*) zusammen. Wird die Plaque nicht täglich von der Implantatoberfläche entfernt und kann für mehrere Tage auf das periimplantäre Gewebe einwirken, kommt es zunächst zu einer Reizung des periimplantären Weichgewebes. Diese äußert sich durch eine Schwellung und Rötung der Mukosa, welche bei Sondierung blutet. Man spricht von einer periimplantären Mukositis. Durch die Auflockerung des Gewebes verschiebt sich die Keimflora in den entstandenen Taschen in den Bereich grampositiver fakultativ anaerober Actinomyceten, welche sich vermehren und zu einem Abbau des periimplantären Hartgewebes führen. Man spricht nun von einer Periimplantitis, welche röntgenologisch durch einen Knochenabbau um das Implantat sichtbar wird. Man kann davon ausgehen, dass 20 % der Patienten und 10 % der Implantate von einer Periimplantitis betroffen sind (Mombelli et al., 2012). Somit geht die Periimplantitis aus einer Mukositis hervor. Periimplantäre Erkrankungen können somit in eine initiale, frühe und etablierte Läsion aufgeteilt werden (Page, Schroeder, 1976).

1.4 Titan-Zirkonium

Vor einigen Jahren wurde eine neue Titan-Zirkonium Legierung (TiZr) eingeführt, um die Zugfestigkeit von Implantaten mit kleinem Durchmesser zu verbessern (Bernhard et al., 2009). Im zahnlosen Unterkiefer ist die klinische Überlebens- und Erfolgsrate der Titan-Zirkonium Implantate nach 12 Monaten vergleichbar mit der von Titan Grad 4 (Ti) Implantaten (Al-Nawas et al., 2012). Die TiZr- und Ti- Implantate weisen eine sandgestrahlte, säuregeätzte und chemisch modifizierte (modSLA) nanostrukturierte

Oberfläche auf (Wennerberg et al., 2012), welche durch eine Erhöhung der Oberflächenenergie gekennzeichnet ist (Zhao et al., 2005). ModSLA beschichtete Implantate haben eine bessere Knocheneinheilung als hydrophobe SLA (sandgestrahlt und säuregeätzt) beschichtete Titanimplantate (Buser et al., 2004; Schwarz et al., 2007; Lang et al., 2011). Kürzlich durchgeführte Studien in diversen Tiermodellen bekräftigen die vergleichbare oder sogar leichte Verbesserung der Knochenapposition von TiZr- Implantaten gegenüber modSLA beschichteten Implantaten (Thoma et al., 2011; Gottlow et al., 2012; Saulacic et al., 2012).

Obwohl der Langzeiterfolg der inserierten Implantate nicht von der initialen Einheilungsmethode abhängt (Lambrecht et al., 2003), birgt die offene Einheilung ein erhöhtes Risiko für eine bakterielle Ansiedlung im Wundgebiet (Schwarz et al., 2013). Im Speziellen wurde demonstriert, dass die Reifung des periimplantären Weichgewebes mindestens eine Heilungsperiode von sechs bis acht Wochen erfordert (Berglundh et al., 2007). Die initiale Bakterienkolonisation hingegen erfolgt in diesem Gebiet innerhalb von zwei Wochen (Quiryne et al., 2006). *In vitro* Auswertungen haben nach 24 Stunden eine erhöhte Bakterienadhäsion bei modSLA Oberflächen, als bei glatteren Oberflächen, gezeigt (Almaguer-Flores et al., 2012). Der Osseointegrationsprozess involviert eine komplexe und zeitsensible Sequenz von verschiedenen biologischen Ereignissen (Abrahamsson et al., 2004; Schwarz et al., 2007). Man könnte annehmen, dass jede Störung durch bakterielle Invasion den Heilungsprozess stören könnte. Dies wurde bis jetzt weder für TiZr- noch für Ti- Implantate untersucht.

1.5 Hypothese

Plaqueeakkumulation könnte Auswirkungen auf die Osseointegration von modSLA beschichteten TiZr- und Ti-Implantaten haben. Es gilt dies in einem standardisierten präklinischen Modell im Rahmen dieser Arbeit zu prüfen.

2. MATERIAL UND METHODE

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie am Hundemodell welche unter dem Aktenzeichen 84-02.04.2012.A012 genehmigt und registriert wurde.

2.1 Tiere

In der Studie wurden insgesamt sechs Foxhunde (4 männliche und 2 weibliche) mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 13 Monaten und einem mittleren Gewicht von ca. $35,6 \pm 3.1$ kg untersucht. Alle Tiere hatten ein gesundes, permanentes Gebiss. Während des Versuches wurden die Hunde mit diätischer Weichkost und Wasser gefüttert. Die Tierauswahl, das Management und das chirurgische Protokoll wurden von dem Landesamt für Natur und Verbraucherschutz, Recklinghausen (Deutschland) bewilligt.

2.2 Studiendesign

Für zahnärztlich-implantologische Studien werden bevorzugt Hunde eingesetzt. Aufgrund ihrer Kiefergröße und Knochenqualität eignen sie sich besonders gut für implantologische Eingriffe. Das Studiendesign kann in drei verschiedene Phasen eingeteilt werden.

In der ersten, chirurgischen Phase wurden bilateral der erste, zweite, dritte und vierte Prämolare (P2, P3, P4) sowie der erste und zweite Molar (M1-M2) im Unterkiefer (UK) und Oberkiefer (OK) extrahiert (Phase 1).

Nach Adaptation der Wundränder mit Einzelknopfnähten wurde vor der nächsten chirurgischen Phase eine zweimonatige Heilungsperiode abgewartet. Danach wurden TiZr- und Ti- Implantate bilateral (ein Implantattyp auf jeder Seite) in den Oberkiefer der 6 Foxhunde inseriert und für 4 Wochen in einer transmucosalen Position zur Einheilung belassen (Phase 2).

In einem *split-mouth* Design wurde eine experimentelle Mucositis auf einer jeweils zufällig ausgesuchten Seite induziert (*NPC-no plaque control*), während auf der kontralateralen Seite drei Mal wöchentlich eine

mechanische Plaqueentfernung durchgeführt wurde (*PC*) (Phase 3). Nach 20 Wochen wurden die Tiere getötet.

Zusammenfassend setzte sich das Studiendesign zusammen aus:

- Zahnextraktionen
- Erste Wundheilungsphase
- Implantation
- Zweite Wundheilungsphase
- Tötung der Tiere

2.3 Anästhesieprotokoll

Ein standardisiertes Anästhesieprotokoll wurde für jede chirurgische Intervention respektiert (Schwarz et al., 2014b). Bei allen Hunden wurde die intramuskuläre Sedierung mit Azepromazin (Vetranquil 1 %, Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf, Germany) in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KG verabreicht. Für die Einleitung der Narkose wurden 21.5 mg/kg Thiopental-Sodium (Trapanal 2.5 %, Altana GmbH, Konstanz, Germany) verwendet. Zur Stabilisierung der Narkose wurde Isofluran in Verbindung mit einem Sauerstoff-Lachgas-Luftgemisch verwendet. Um einer Dehydrierung entgegenzuwirken, wurde den Versuchstieren während des gesamten Eingriffs eine Ringer-Lactat- Infusion verabreicht. Zur Schmerzlinderung wurden intravenös entweder 0,1 mg/kg KG Piritramid (Dipidolor, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) oder 0,1 mg/kg KG 1-methadon injiziert. Eine Vertiefung der Anästhesie wurde intraoperativ mit 4,5 mg/kgKG Carprofene (Rimadyl, Pfitzer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) erreicht. Die postoperative Analgesie erfolgte in den ersten drei Tagen mit 0.01 mg/kg KG Buprenorphin (subkutan 2-mal pro Tag) und an den Tagen 4-7 nach erfolgter Operation mit 4,5 mg/kg Carprofen (per os) verwendet.

2.4 Versuchsdurchführung

Die Extraktionen der Prämolaren und Molaren (P1-P2) während des ersten chirurgischen Eingriffs wurden minimalinvasiv durchgeführt, ohne die Zähne zu separieren oder die Schleimhaut aufzuklappen. In dem zweiten chirurgischen Eingriff wurde vorsichtig ein Mucoperiostlappen präpariert, um den Knochen darzustellen. Insgesamt wurden n=4 soft tissue level Implantate (RN, Standard Plus, Durchmesser 3,3 mm, Länge 8 mm, Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) in jeder Hälfte der Maxilla inseriert. Die Osseointegration von TiZr (Roxolid, Institut Straumann AG) und Ti (SLActive Implant, Institut Straumann Ag) Implantaten mit einem maschinieren (M) transmukosalen Teil von 1,8 mm wurde analysiert. Die Implantatschulter wurde so positioniert, dass die Grenze zwischen dem transmucosalen und enossalen Bereich mit dem Alveolarkamm übereinstimmte. Danach wurden Heilkappen eingebracht (Abb. 1a) und der Mucoperiostlappen repositioniert um eine geschlossene Einheilung zu gewährleisten.

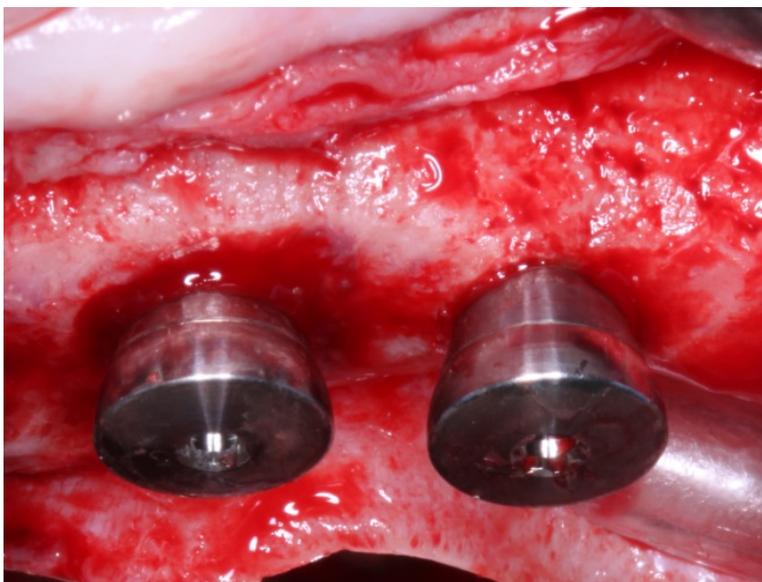


Abb. 1: Insetierte Implantate mit Heilkappen, links TiM; rechts TiZrM.

Während der primären Heilphase von 4 Wochen wurde 3-mal pro Woche eine Plaquekontrolle, welche eine mechanische Implantat- und Zahnsäuberung beinhaltet, durchgeführt. Welche Seite dabei im Oberkiefer ausgesucht wurde, erfolgte nach dem Zufallsprinzip (RandList, DatInf GmbH, Tübingen, Deutschland).

2.5 Tötung der Tiere

Die Tiere wurden 20 Wochen nach Implantation durch eine Überdosis an Pentobarbital (3 %) euthanisiert. Nach Decapitation der Tiere wurde das orale Gewebe durch eine Perfusion mit 10 % gepuffertem Formalin durch die Halsschlagader intraarteriell fixiert.

2.6 Histologische Vorbereitung

Die fixierten Gewebeproben wurden mit einer aufsteigenden Alkoholreihe und Xylene dehydriert, infiltriert und in Methylmethacrylat (MMA) (Technovit 9100 Neu, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) eingebettet. Dieses standardisierte Verfahren wurde in einer kalten Atmosphäre (-4°C) durchgeführt, um entstehende Hitze während der Polymerisation zu vermeiden. Die Proben waren nach 20 Stunden komplett polymerisiert und wurden in vestibulo-oraler Richtung entlang der Implantatachse mit einer diamantierten Bandsäge geschnitten (Exakt®, Apparatebau, Norderstedt, Germany). Zwei Bereiche mit einer Dicke von ungefähr 300 µm wurden von dem zentralsten Aspekt des Implantates auf silanisierte Glasobjektträger (Super Frost, Menzel GmbH, Braunschweig, Germany) mit Acrylzement (Technovit 7210 VLC, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany) geklebt. Mit einem Tellerschleifgerät (Exakt®, Apparatebau, Norderstedt) wurde die finale Schichtdicke von ca. 40 µm erreicht. Die Proben wurden jeweils für die histologische Färbung (Touloidin-blau) und die immunohistochemische Analyse verwendet.

2.7 Toluidin-blau-Färbung

Die fertigen Schiffe wurden mit destilliertem Wasser und Luftdruck abschliessend gereinigt und mit Luft getrocknet.

Folgendes Herstellungsverfahren wurde für die Toluidin-blau-Färbung angewendet:

- 10 Minuten Bad in 10 % igem Wasserstoffperoxid

- Reinigung mit Wasser
- 30 Sekunden Bad in 4 % iger Ameisensäure
- Reinigung mit Wasser
- 7 Minuten Bad in Toluidin-blau-Färbelösung I
- Reinigung mit Wasser
- 7 Minuten Bad in Toluidin-blau-Färbelösung II
- Reinigung mit Aqua dest.
- Trocknen mit Papiertüchern
- Einbettung mittels Eukitt

Die Färbung dient der histomorphometrischen Auswertung. Älterer Knochen wird nicht so stark blau angefärbt wie jüngerer (Schenk et al., 1984).

2.8 Immunohistochemische Kennzeichnung

Die eingebetteten Gewebeschnitte wurden zu Beginn in einem Xylolbad für 2×30 Minuten entplastet und danach 2×20 Minuten mit 2-Methoxyethylacetat und 2×5 Minuten Aceton behandelt. Für die Demaskierung des Antigens wurden die Objektträger für 15 Minuten in Trypsin (0.05 % in PBS, PAA Laboratories GmbH, Pasching, Österreich) bei 37°C isoliert. Die Aktivität der endogenen Peroxidase wurde mit 0.9 % Wasserstoffperoxid in einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung für 10 Minuten bei Zimmertemperatur gedrosselt und die unspezifischen Bindungsseiten mit einer Blocklösung für 30 Minuten (DakoCytomation, Hamburg, Deutschland) geblockt. Es wurde ein primärer monoklonaler Antikörper zu CD68 (1:100 Lösung, DakoCytomation, Hamburg Deutschland) als Marker für Makrophagen Zellen und dem entsprechenden unspezifischem Antikörper (Maus IgG1) (1:184, DakoCytomation), respektive als negative Kontrolle den Gewebeproben hinzugefügt und über Nacht bei 8 °C inkubiert. Ein weiterer biotinylierter Antikörper (1:50 Dilution, Dako) wurde benutzt. Für die Visualisierung der Antigen-Antikörper Komplexe wurde eine Streptavin-Peroxidase Lösung (1:1250 Lösung, Dako) und AEC (3-Amino-9-Ethylcarbazol) als Chromogen (Dako) verwendet.

2.9 Histologische und Immunohistochemische Analyse

Für die Akquisition der Bilder wurde eine Farbkamera (Color View 3, Olympus, Hamburg, Deutschland) auf ein binokulares Mikroskop (Olympus BX50, Hamburg, Germany) montiert. Die digitalen Bilder (originale Vergrößerung $\times 200$) wurden mit einem Software Programm ausgewertet. (Cell D®, Soft Imaging System, Münster, Deutschland).

Bei den Toulidin-blau gefärbten Schnitten wurden die folgenden Kennzeichen sowohl oral als auch vestibulär identifiziert: Implantatschulter (IS) und die koronal höchste Stelle des Knochens in Kontakt mit dem Implantat (CBI).

Lineare Messungen wurden durch Zeichnung einer vertikalen Linie entlang der Achse des Implantates von IS zu CBI sowohl in vestibulärer als auch oraler Richtung gemacht. Der Betrag des Knochen- Implantat- Kontaktes (*BIC*, die Proportion der Länge der Implantatoberfläche welche in direktem Kontakt mit mineralisiertem Gewebe steht), wurde als Prozentzahl der Distanz von CBI vestibulär zu CBI oral gemessen. Zusätzlich wurde der Betrag von *noBIC* als Prozentzahl innerhalb des enossalen koronalen (50 %) und apikalen (50 %) sowohl auf der vestibulären und oralen Seite des Implantates gemessen.

In den CD68 gefärbten Schnitten wurde die subepitheliale Bindegewebszone zwischen der apikalen Extension des Saumepithels (aJE) und des CBI's demarkiert. Innerhalb dieser Fläche und dem enossalen koronalen Kompartiment wurden die CD68 positiven Zellen manuell an der vestibulären und oralen Seite jeden Implantates gemessen. Vorhergehend zu der morphometrischen Analyse, wurde eine Kalibrierung durchgeführt, die nach wiederholten Messungen $n=6$ verschiedener Sektionen bei einem Level von ca. $>95\%$ lagen.

2.10 Statistik

Die statistische Analyse wurde von einem kommerziellen Software-Programm durchgeführt (SPSS Statistics 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Innerhalb der Tiergruppen wurde für jede Variable und Gruppe die

Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle (CI 95 %) berechnet. Innerhalb der Gruppen (*NPC und PC*) wurden die Vergleiche der IS-CBI und BIC Werte (n=6 Tiere) mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Der Alpha Fehler wurde bei 0,05 gesetzt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Klinische Beobachtungen

Während der gesamten Beobachtungsperiode von 20 Wochen (4+16 Wochen) wurden keine Anzeichen von Wundinfektionen, Schwellungen oder Abszessen festgestellt. Das Verhalten und die Fütterung der Hunde liefen unproblematisch ab. Nach 16 Wochen zeigten alle Implantatseiten der NPC-Gruppen die typischen klinischen Anzeichen einer Entzündung. Die Gingiva war rötlich, geschwollen und es trat eine Spontanblutung auf. Die Seite der PC-Gruppe war durch eine nicht entzündliche periimplantäre Mucosa gekennzeichnet.



Abb. 2: Klinische Situation nach 16 Wochen ohne Plaquekontrolle



Abb. 3: Klinische Situation nach 16 Wochen mit Plaquekontrolle (3 mal pro Woche mechanische Plaqueentfernung)

3.2 Histomorphometrische Analyse

Die Mittelwerte und der Median der IS-CBI und *BIC* der TiZrM- und TiM-Implantate wurden in den *NPC*- und *PC*- Gruppen nach 20 Wochen in den Tabellen 1a und 1b dargestellt. Die IS-CBI Mittelwerte der TiZrM- und TiM-Implantate sind generell miteinander vergleichbar und unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den *NPC*- und *PC*- Gruppen ($p > 0,05$).

Histomorphometrische Analyse der IS-CBI- (in mm) und BIC- (in %) Werte (mean \pm SD, median interval [CI 95 %]) in verschiedenen Gruppen (n=6 Hunde)

	IS-CBI				BIC			
	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)
(a) TiZrM								
NPC	1,61	0,18	1,64	1,41-1,80	81,96	14,65	85,68	66,58-97,33
PC	1,62	0,18	1,64	1,31-1,92	92,69	1,87	95,56	89,71-95,66
P Wert	0,465				0,465			
(b) TiM								
NPC	1,66	0,17	1,66	1,39-1,94	88,72	8,35	89,70	75,42-102,2
PC	1,66	0,17	1,62	1,47-1,85	87,88	6,73	87,43	80,81-94,94
P value	0,715				0,465			

Tabelle 1a,b: *BIC*, Kochen-Implantat Kontakt; IS, Implantatschulter; CBI, koronales Niveau des Knochens in Kontakt mit dem Implantat, Mittelwert; CI 95 %, 95 % Konfidenzintervall. Innerhalb der Gruppenvergleiche (*Wilcoxon signed rank test*): $P > 0,05$; respektive.

Im speziellen variieren die Mittelwerte zwischen 1,62 mm und 1,64 mm und zeigen somit einen Erhalt des krestalen Knochenniveaus in allen untersuchten Gruppen. Das war insbesondere für den oralen Bereich erkennbar, während der vestibuläre Bereich ein kleines Knochendefizit aufwies (Abb. 4-7). In den Abbildungen 4-7 werden histologische Ansichten der Wundheilung nach 20 Wochen dargestellt. Das krestale Knochenlevel wurde gut für TiZrM- und TiM- Implantate erhalten.

Erläuterung:

aJE: apikale Extension des langen Saumeithels

IS: Implantatschulter

CBI: weitest koronales Niveau des Knochens in Kontakt mit dem Implantat

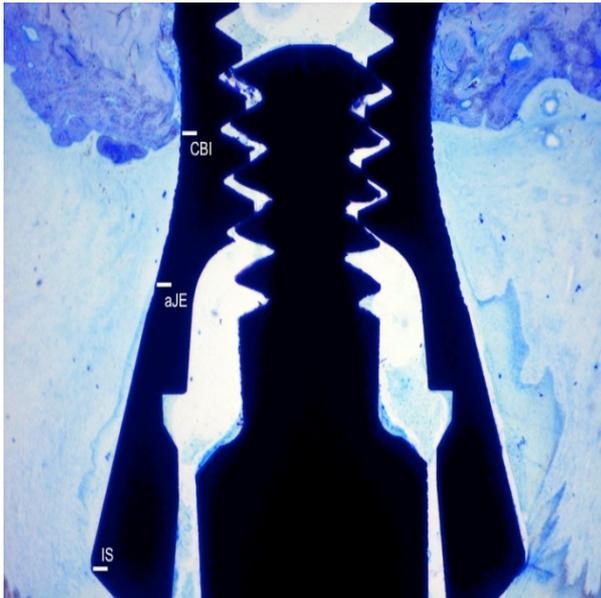


Abb. 4: TiM-NPC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)



Abb. 5: TiM-PC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)

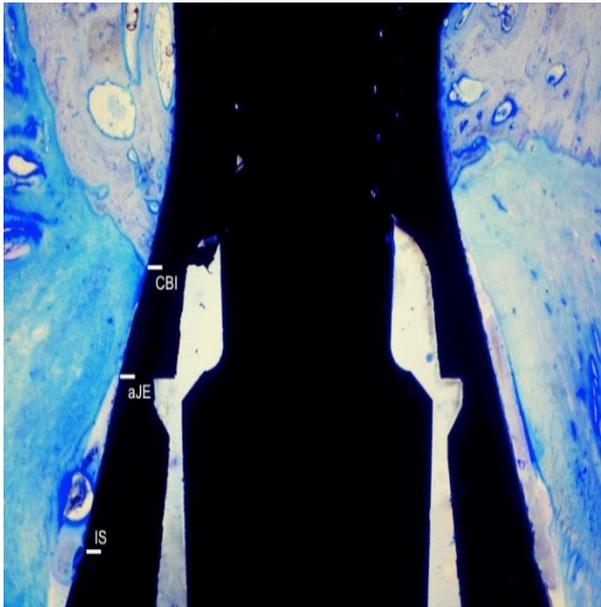


Abb. 6: TiZrM-NPC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)



Abb.7: TiZrM-PC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)

Nach 20 Wochen zeigte die histologische Analyse, dass sowohl die TiZrM als auch TiM Implantate von reifen, parallelfasrigen Geflechtknochen mit durchschnittlichen BIC- Werten zwischen 81,96 % und 92,69 % umgeben waren (Abb. 8-11 und Tab. 1a und 1b).



Abb. 8: TiM – NPC (bezieht sich auf Abb.4 (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)



Abb.9: TiM – PC NPC (bezieht sich auf Abb.5 (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung))

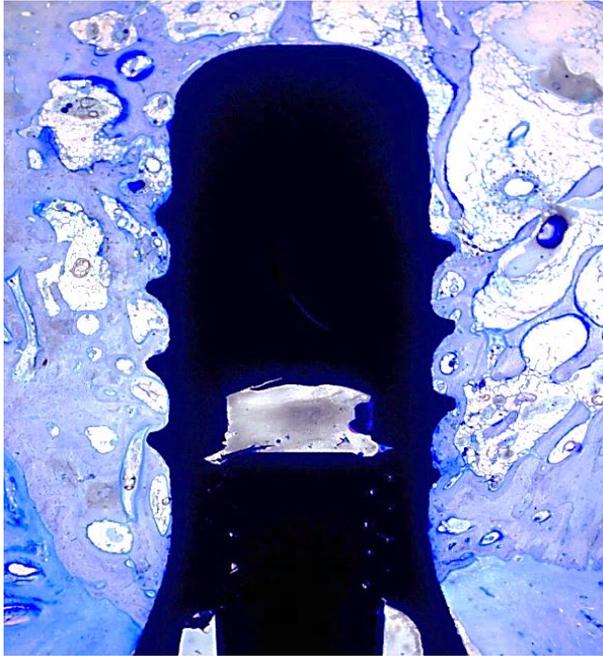


Abb.10: TiZrM – PC NPC (bezieht sich auf Abb. 7 (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30- fache Vergrößerung)

Innerhalb der TiM Gruppenanalyse zeigten sich vergleichbare Mittelwerte und Mediane der BIC- Werte auf beiden Seiten (*NPC und PC*, $p>0,05$; Tab.1b).

Die Analyse der TiZrM-Gruppe ergab tendenziell höhere BIC- Werte auf der NPC- Seite- eine statistische Signifikanz im Vergleich mit der OC-Gruppe ist jedoch nicht festzustellen ($p>0,05$; Tab.1 a).

Die Verteilung der *noBIC* Werte innerhalb der koronalen und apikalen Kompartimente ist in Tabelle 2 a und 2 b beschrieben.

Enossaler koronaler Abschnitt					Endossaler apikaler Abschnitt			
	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)
(a)								
TiZrM	12,03	12,77	6,46	-1,36 - 25,43	6,00	3,88	5,68	1,93-10,07
NPC	4,21	0,85	3,96	2,89 – 5,52	3,09	1,80	2,93	0,22-5,97
PC								
(b) TiM								
NPC	5,69	4,44	4,71	-1,37-12,76	5,57	4,96	5,78	-2,32-13,46
PC	4,90	3,89	4,21	0,82-8,99	7,21	7,39	3,77	-0,55-14,97

Tabelle 2a, b: Distribution der *noBIC* (in %) (Mittelwert \pm SD, Median, Konfidenzintervall [CI 95 %]) innerhalb der koronalen und apikalen Kompartimente in verschiedenen Gruppen (n= 6 Hunde).

Bei den TiZrM-Implantaten war der Mittelwert und Median der *noBIC*-Werte im enossalen koronalen Anteil der *NPC*-Gruppe höher als in der zugehörigen *PC*-Gruppe. Im Gegensatz dazu war bei den TiM- Implantaten der Prozentsatz von *noBIC* im enossalen koronalen Bereich auf der *NPC*- und *PC* Seite ähnlich (Tab.2a und b).

Sowohl bei den TiZrM- Implantaten als auch bei den TiM- Implantaten waren diese *noBIC* Bereiche innerhalb der enossalen koronalen Abschnitte der *NPC* Gruppe mit histologischen Anzeichen einer inkompletten Mineralisation der Matrix im Bereich der Schnittstelle assoziiert (Abb. 11 und 12). Die enossalen koronalen Bereiche, die eine inkomplette Mineralisation des Implantat- Interfaces zeigen werden durch die Pfeile dargestellt. Diese Gewebestrukturen unterscheiden sich von der histologischen Erscheinung der Kochenhohlräume, welche durch keine CD 68-Antigen-Reaktivität gekennzeichnet wurde (Abb. 11, Dreiecke).

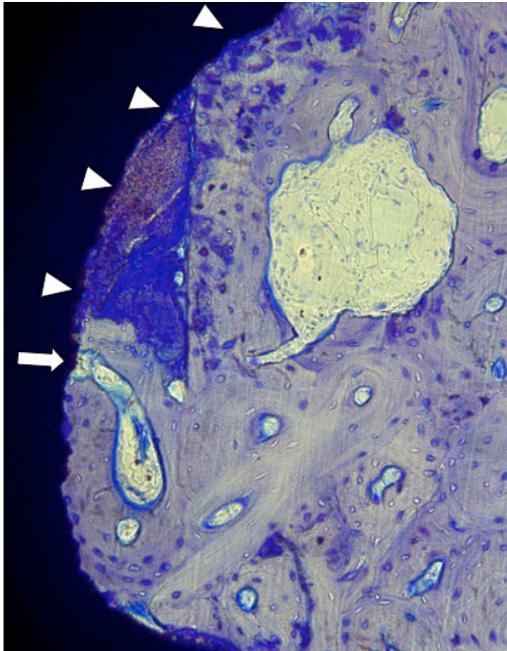


Abb. 11: TiZrM (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 200- fache Vergrößerung)

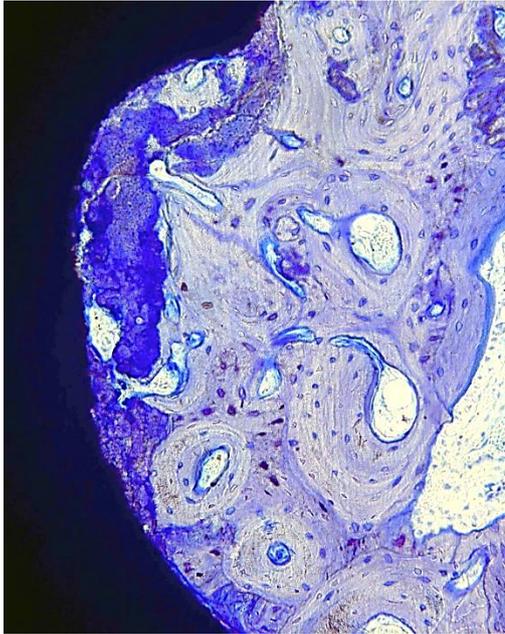


Abb.12: TiM (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 200 - fache Vergrößerung)

Im Gegensatz dazu sind die *noBIC*-Areale im enossalen koronalen Abschnitt der PC- Gruppen oder im apikalen Abschnitt sowohl der NPC- und PC-Gruppen mit histologischen Zeichen von Knochenmarkraum assoziiert.

3.3 Immunohistochemische Analyse

In der Tabelle 3a und b sind die Mittelwerte und der Median der CD68 positiven Zellen innerhalb des subepithelialen Bindegewebes und dem enossalen koronalen Kompartiment der TiZrM- und TiM- Implantate in der NPC- und PC-Gruppen nach 20 Wochen dargestellt.

	Subepitheliales Bindegewebe				Enossaler koronaler Abschnitt			
	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)	Mittelwert	SD	Median	CI (95%)
(a)								
TiZrM	187,60	65,74	226,00	105,96-269,23	0,00	0,00	0,00	-
NPC	112,25	116,32	59,50	-72,84-297,34	0,00	0,00	0,00	-
PC								
(b) TiM								
NPC	102,00	52,61	124,00	18,27-185,72	0,00	0,00	0,00	-
PC	113,25	62,96	95,00	13,05-213,44	0,00	0,00	0,00	-

Tabelle 3a, b: TiZrM und TiM; Immunohistochemische Analyse der CD68 positiven Zellen (Mittelwert \pm SD, Median, Konfidenzintervall CI (95%)) innerhalb der subepithelialen Bindegewebszone und dem koronalen, enossalen Abschnitt in den verschiedenen Gruppen (n=6 Hunde).

Sowohl die TiZrM- als auch TiM-Implantate zeigten in der subepithelialen Bindegewebszone der *NPC*- Seite einen höheren CD68 Median- Wert als auf der respektiven *PC*- Seite.

Generell wiesen die *nonBIC* Gebiete innerhalb der koronalen Kompartimente der TiZrM-und TiM Implantate in den *NPC*- und *PC*- Gruppen keine positive Antigen-Reaktivität auf (Abb. 13).

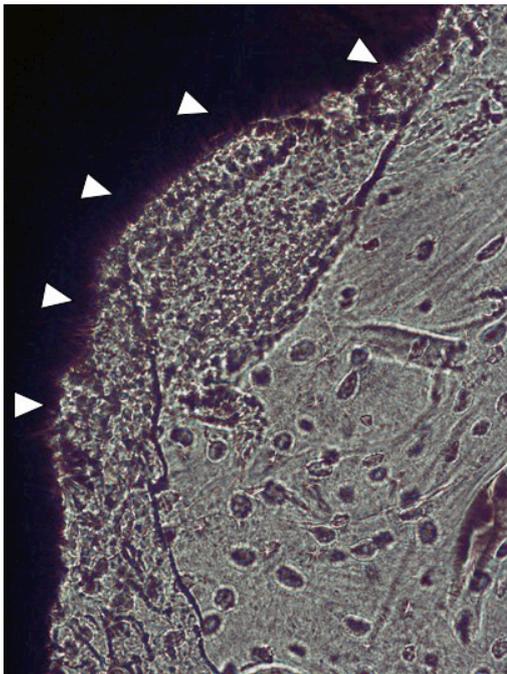


Abb.13: TiZrM (CD68, orale Ansicht: links, 400 fache Vergrößerung)

Die Dichte der CD68 positiven Zellen war innerhalb des basalsten Abschnittes des subepithelialen Bindegewebes bei der *NPC*- Seite am höchsten (Abb. 14). Die subepitheliale Bindegewebszone zeigte größere Frequenzabschnitte von CD68 positiven Zellen (Klammern, Abb.14)

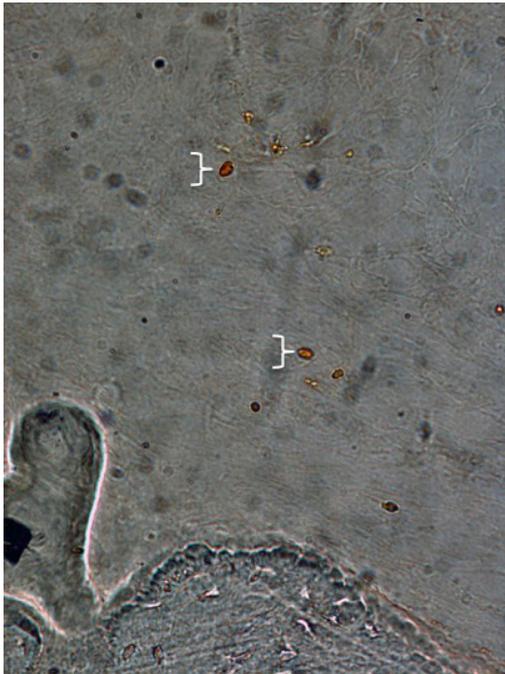


Abb. 14: TiM (CD68 – subepitheliale Bindegewebszone, orale Ansicht: links, 800- fache Vergrößerung)

3.4 Explorative Datenanalyse

In den folgenden Tabellen werden die Fälle der verschiedenen Gruppen (*NPC* und *PC*) zusammengefasst.

Die explorative Datenanalyse erfolgt mittels *Boxplots*.

Hygiene	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
BIC						
NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
PC (3x Woche)	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tabelle 4: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (BIC; NPC/4, PC/6)

In der Tabelle 4 werden die Fälle des *BIC* der verschiedenen Gruppen, *No Plaque Control (NPC)* und *Plaque Control (PC)* zusammengefasst. In beiden Gruppen sind jeweils 100 % der Fälle gültig.

BIC

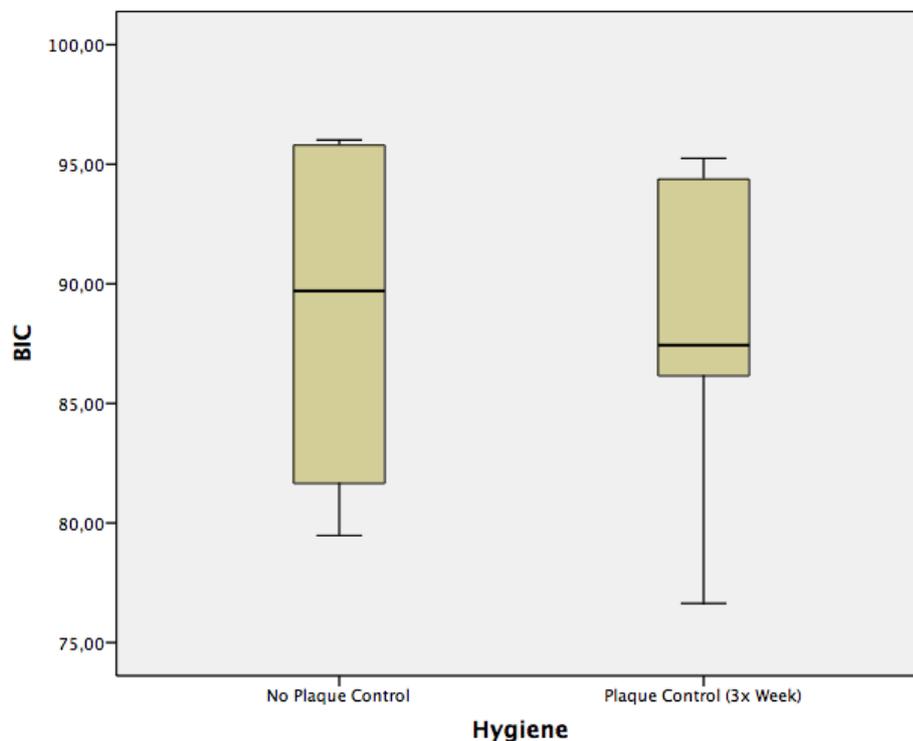


Abb. 15: Übersicht des BIC der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

In Abb. 15 wird anhand der *Boxplot* Darstellung der BIC in beiden Gruppen, NPC und PC miteinander verglichen. In beiden Gruppen ergibt sich ungefähr derselbe Wert (ca. 88).

Hygiene	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBIC						
NBC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
PC (3x Woche)	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tabelle 5: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBIC; NPC/4, PC/6)

Die Zusammenfassung des *noBIC* wird in Tabelle 5 gezeigt. Bei beiden Gruppen sind 100 % der Fälle gültig.

noBIC

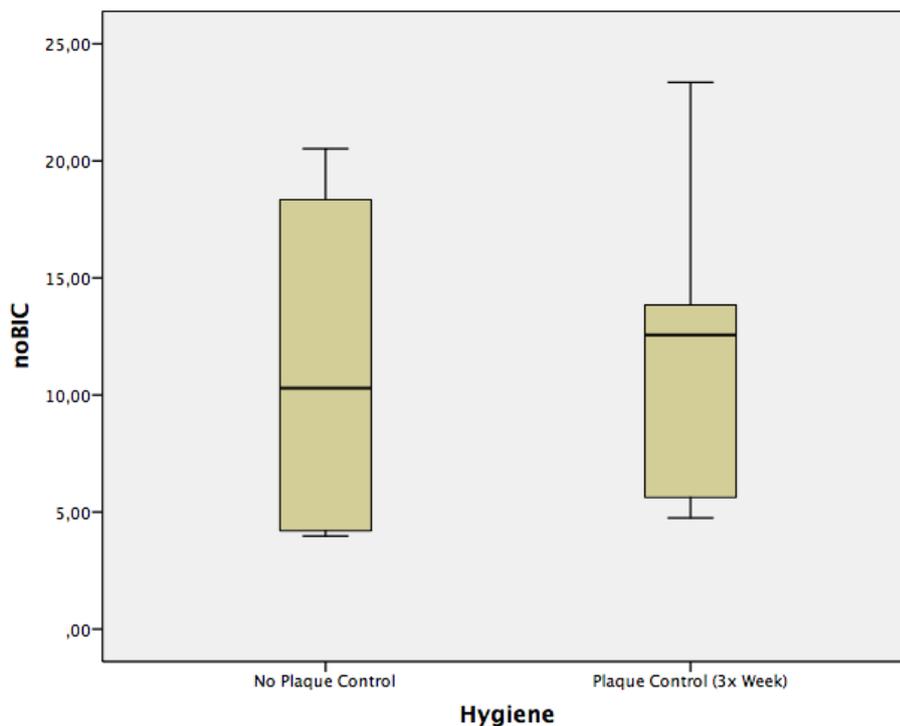


Abb. 16: Übersicht des *noBIC* der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

In Abb. 16 wird der *noBIC* der beiden Gruppen miteinander verglichen. Der Wert in der *NPC*- Gruppe beträgt ca. 10. Es kann keine Signifikanz gegenüber der *PC*- Gruppe festgestellt werden (ca. 12).

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
ISCBI	NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	PC (3x Woche)	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tabelle 6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (ISCBI; NPC/4, PC/6)

Die Zusammenfassung des *ISCBI* wird in Tabelle 6 gezeigt. Alle Fälle sind in beiden Gruppen gültig.

ISCBI

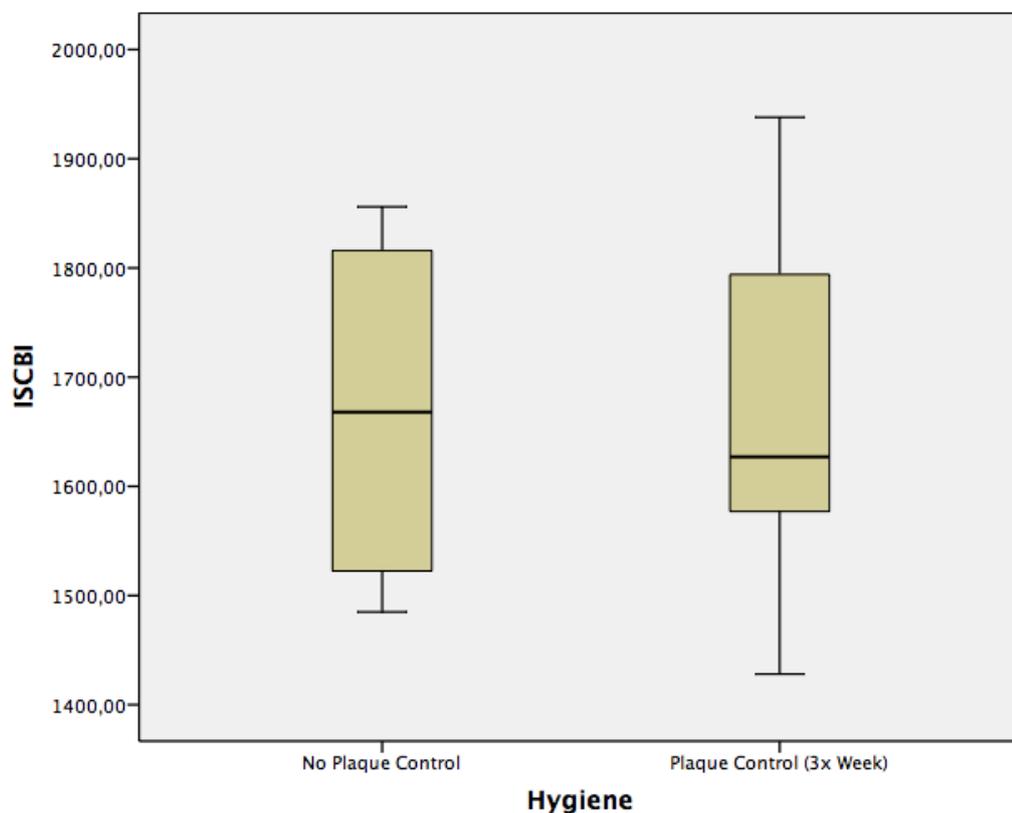


Abb. 17: Übersicht des *ISBIC* der Hygienegruppen [*NPC*(4)/*PC*(6)]

Der Maximalwert des *ISBIC* Wertes der *PC*- Gruppe ist größer als in der *NPC*-Gruppe (Abb.17). Die Mittelwerte zeigen, im Vergleich beider Gruppen, keine signifikanten Unterschiede (*NPC* ca. 1680; *PC* ca. 1650).

Hygiene	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBICkoronal						
NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
PC (3x Woche)	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tabelle 7: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBICkoronal; NPC/4, PC/6)

In Tabelle 7 wird die *noBICkoronal* Fallverarbeitung zusammengefasst. Alle Fälle sind in beiden Gruppen zu 100 % gültig.

noBICkoronal

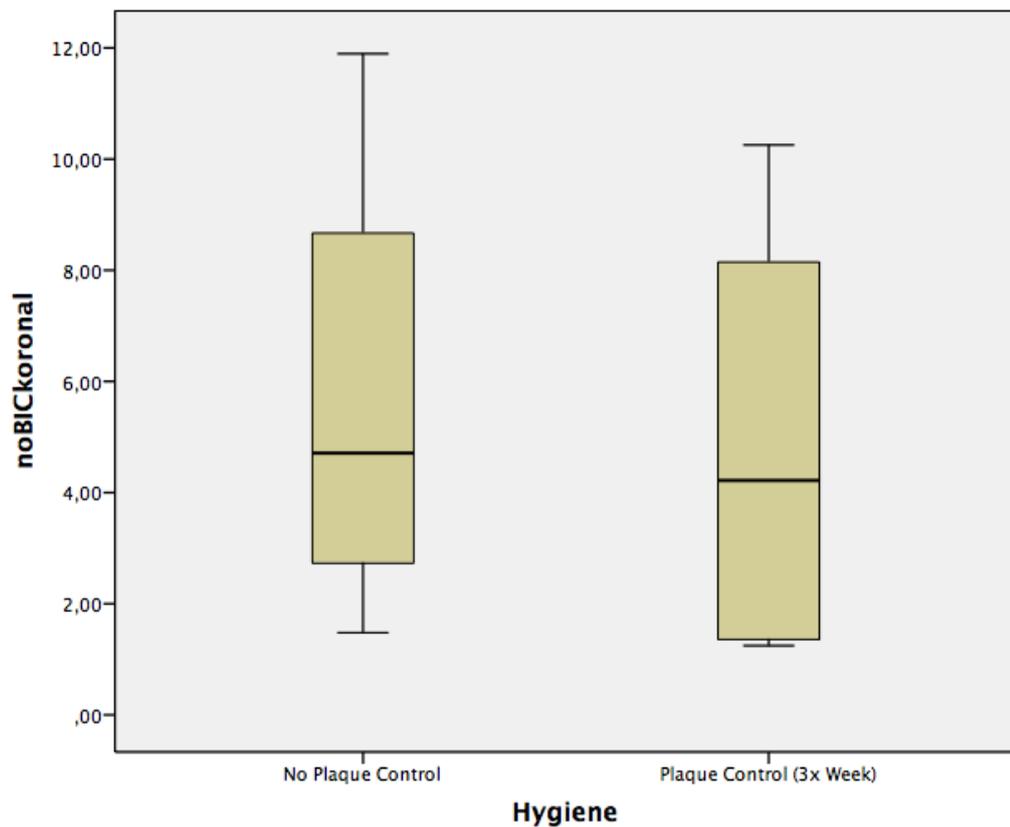


Abb. 18: Übersicht des *noBICkoronal* der Hygienegruppe [NPC(4)/PC(6)]

In Abb. 18 wird anhand der *Boxplot* Darstellung der *noBICkoronal* in beiden Gruppen, *NPC* und *PC* miteinander verglichen. In beiden Gruppen ergibt sich ungefähr derselbe Wert (ca. 4,5).

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBICapikal							
	NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	PC (3x Woche)	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tabelle 8 Zusammenfassung der Fallerarbeitung (*noBICapikal*; NPC/4, PC/6)

Die Zusammenfassung der *noBICapikal*, in beiden Gruppen 100 % gültig, wird in Tabelle 8 gezeigt.

noBICapikal

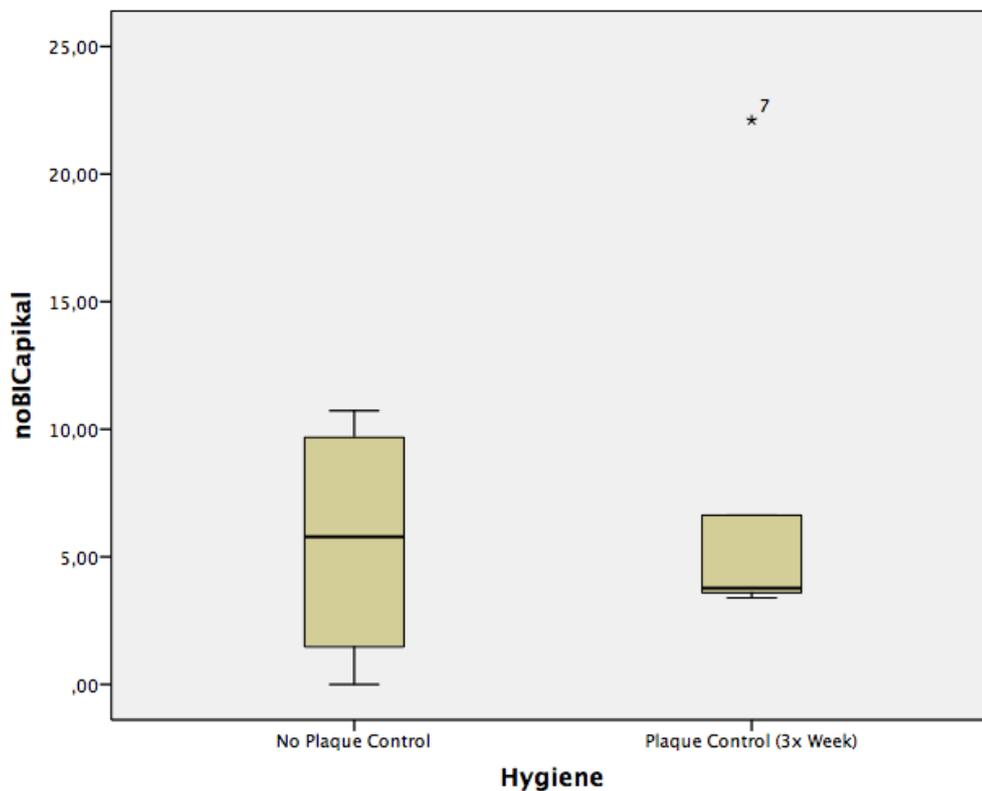


Abb.19: Übersicht des *noBICapikal* der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

In der Abb.19 wird eine statistische Signifikanz bei *noBICapikal* erkennbar. In der PC- Gruppe korreliert der minimale bzw. maximale Wert ungefähr mit

dem Mittelwert. Der minimale Wert in der *NPC*-Gruppe liegt bei ca. 1 und der maximale Wert bei ca. 12.

Hygiene	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
CD68upper						
NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
PC (3x Woche)	4	66,7%	2	33,3%	6	100,0%

Tabelle 9: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68upper*; *NPC*4, *PC*4)

Die Zusammenfassung des *CD68upper* wird in Tabelle 9 gezeigt. In der *NPC*-Gruppe sind 100 % der Fälle gültig, in der *PC*- Gruppe 66,7 %.

CD68upper

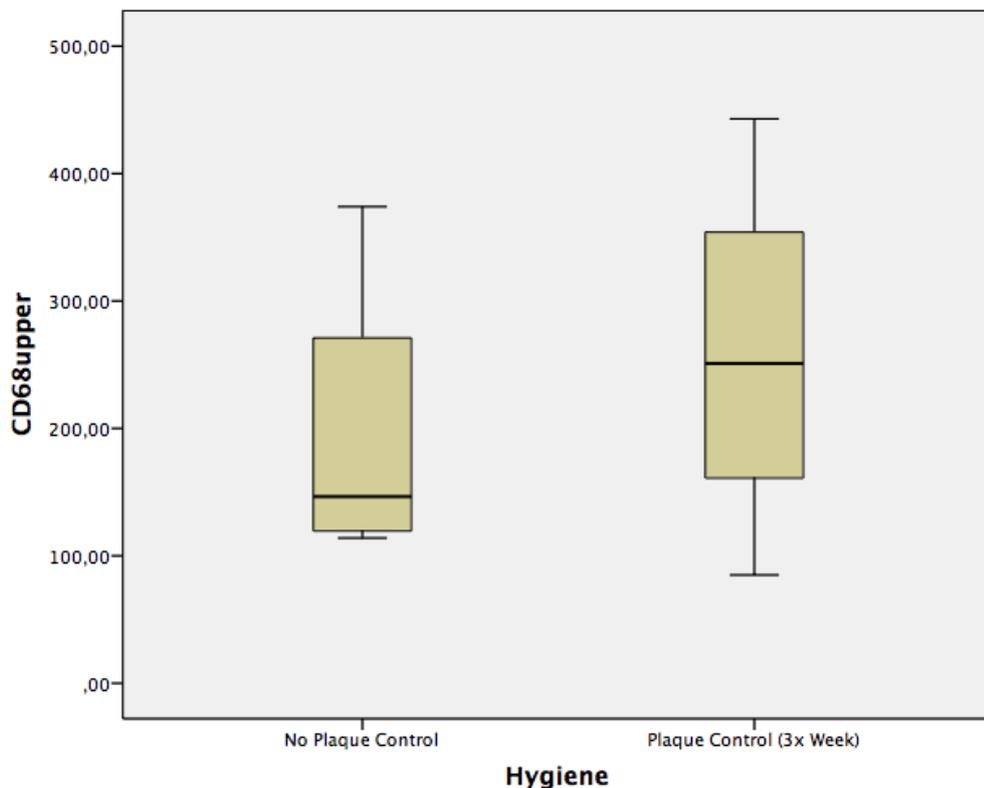


Abb. 20: Übersicht des *CD68upper* der Hygienegruppen [*NPC*(4)/*PC*(4)]

In der Übersicht der Hygienegruppen *CD68upper* zeigt die *PC*- Gruppe einen höheren Mittelwert bei ca. 250 im Vergleich mit der *NPC*-Gruppe bei ca.160. Eine statistische Signifikanz ist nicht zu erkennen (Abb.20)

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
<i>CD68lower</i>							
	NPC	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	PC (3x Woche)	4	66,7%	2	33,3%	6	100,0%

Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68lower*; NPC/4, PC/4)

Die Zusammenfassung des *CD68lower* wird in Tabelle 10 gezeigt. In der *NPC*- Gruppe sind 100 % der Fälle gültig, in der *PC*- Gruppe 66,7 %.

CD68lower

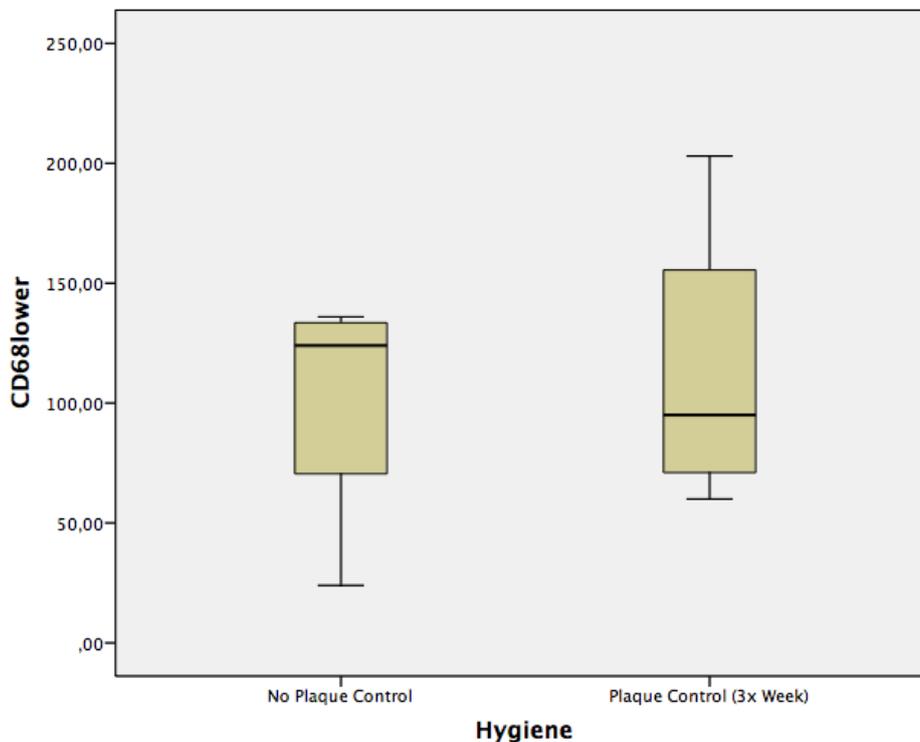


Abb. 21: Übersicht des *CD68lower* der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(4)]

In Abb. 21 ist der max. Wert in der *PC*- Gruppe bei ca. 200. In der *NPC*- Gruppe bei ca. 140. Statistisch ist keine Signifikanz der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen sichtbar.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
<i>CD68total</i>							
	<i>NPC</i>	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	<i>PC</i> (3x Woche)	4	66,7%	2	33,3%	6	100,0%

Tabelle 11: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68total*; *NPC*/4, *PC*/4)

Die Zusammenfassung des *CD68total* wird in Tabelle 11 gezeigt. Die *NPC*- Gruppe ist 100 % gültig, die *PC*- Gruppe 66,7 %.

CD68total

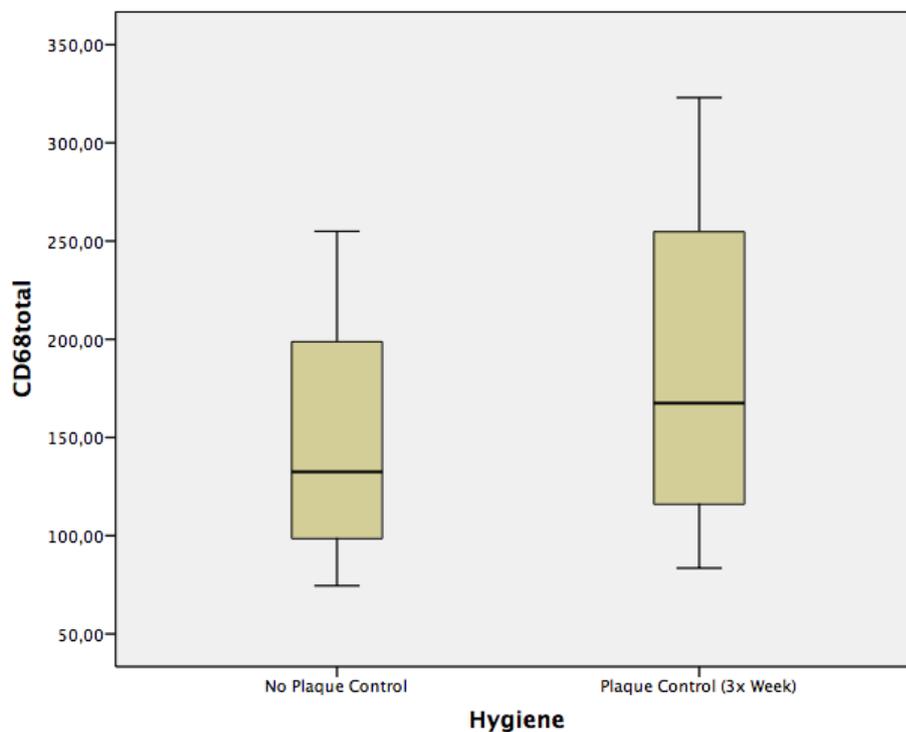


Abb. 22: Übersicht des *CD68total* der Hygienegruppen [*NPC*(4)/*PC*(4)]

In der Übersicht der Hygienegruppen *CD68total* zeigt die *PC*- Gruppe einen höheren Maximalwert bei ca. 320 im Vergleich zu der *NPC*- Gruppe bei ca. 200. Eine statistische Signifikanz der Mittelwerte ist nicht zu erkennen (Abb. 22).

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
BIC	NPC	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
	PC (3x Woche)	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*BIC*; *NPC/6*, *PC/4*)

In der Tabelle 12 werden die Fälle des *BIC* der verschiedenen Gruppen, *No Plaque Control* (*NPC/6*) und *Plaque Control* (*PC/4*) zusammengefasst. In beiden Gruppen sind jeweils 100 % der Fälle gültig.

BIC

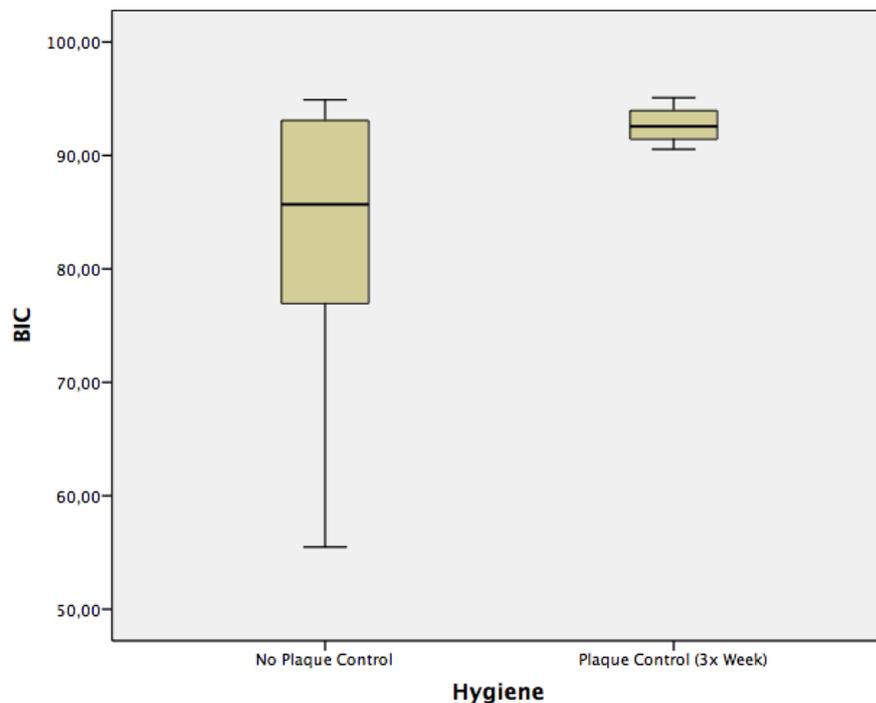


Abb. 23: Übersicht des *BIC* der Hygienegruppen [*NPC(6)/PC(4)*]

In Abb.23 kann man deutlich erkennen, dass der maximale Minimalwert der *NPC*- Gruppe bei ca. 55 liegt. In der *PC*- Gruppe liegt dieser Wert bei ca. 94. Die Mittelwerte weichen nicht stark voneinander ab und liegen in der *NPC*- Gruppe bei ca. 85 und der *PC*- Gruppe bei ca. 92.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBIC	NPC	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
	PC (3x Woche)	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 13: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*noBIC*; *NPC*/6, *PC*/4)

Die Zusammenfassung der *noBIC* ist in beiden Gruppen 100 % gültig und wird in Tabelle 13 gezeigt.

noBIC

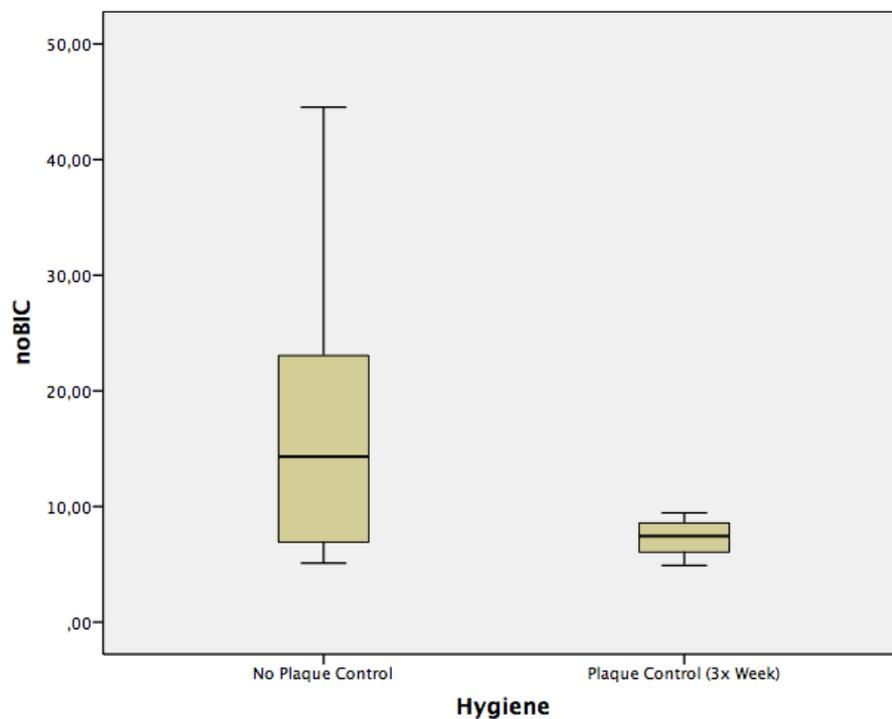


Abb. 24: Übersicht des *noBIC* der Hygienegruppen [*NPC*(6)/*PC*(4)]

In Abb. 24 ist der Maximalwert bei ca. 45. Die *PC*- Gruppe hat einen Maximalwert von ca. 10. Der Mittelwert liegt in der *NPC*- Gruppe bei ca. 15 und in der *PC*- Gruppe bei ca. 8. Es lässt sich keine statistische Signifikanz erkennen.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
ISCBI							
NPC		6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
PC (3x Woche)		4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 14: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*ISCBI*; *NPC*/6, *PC*/4)

Die Zusammenfassung des *ISCBI* wird in Tabelle 14 gezeigt. In beiden Gruppen sind 100 % der Fälle gültig.

ISCBI

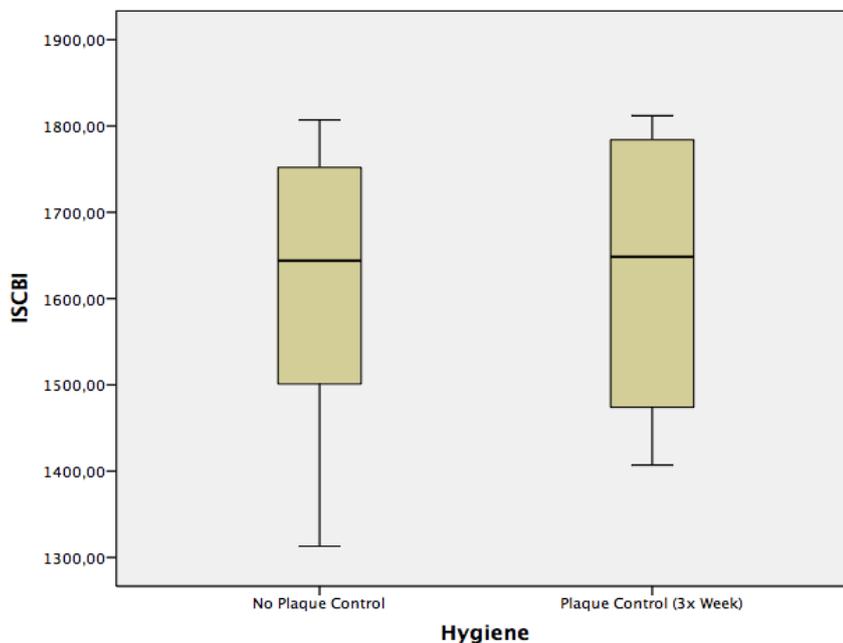


Abb. 25: Übersicht des *ISCBI* der Hygienegruppen [*NPC*(6)/*PC*(4)]

In Abb. 25 sind die Mittelwerte und Maximalwerte beider Gruppen fast identisch. Es lässt sich keine statistische Signifikanz erkennen.

Hygiene	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBICkoronal						
NPC	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
PC (3xWoche)	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 15: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*noBICkoronal*; NPC/6, PC/4)

In Tabelle 15 sind alle Fälle in beiden Gruppen gültig (*noBICkoronal*)

noBICkoronal

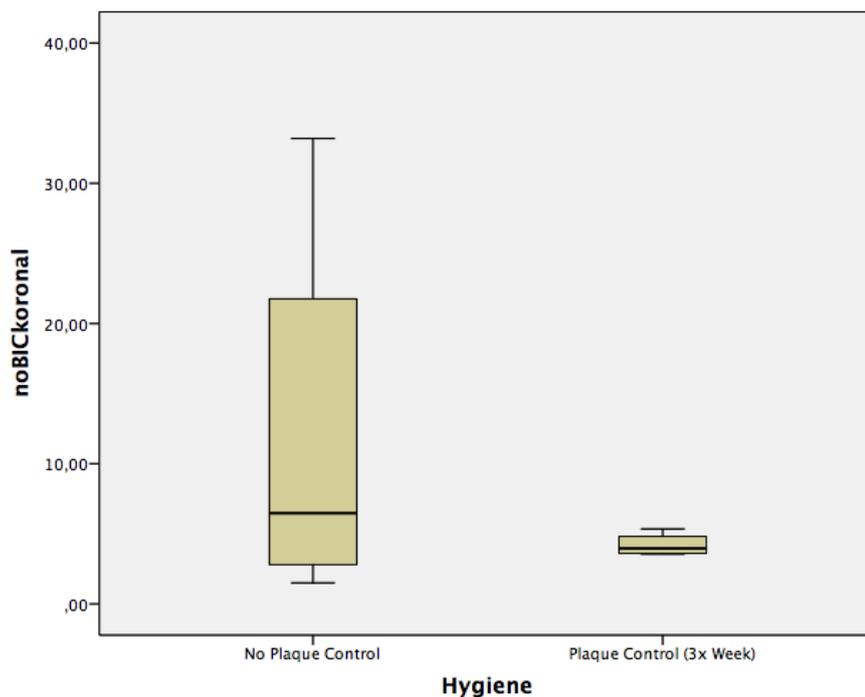


Abb. 26: Übersicht des *noBICkoronal* der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 26 zeigt in beiden Gruppen ähnliche Mittelwerte bei ca. 6,5. Der

Maximalwert in der *NPC*- Gruppe weicht mit ca. 34 von der *PC*- Gruppe mit ca. 6 stark ab. Die Mittelwerte zeigen keine größeren Abweichungen bei ca. 5-6.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
noBICapikal							
NPC		6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
PC (3x Woche)		4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 16: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*noBICapikal*; *NPC*/6, *PC*/4)

In Tabelle 16 werden alle Fälle der *NPC* (6) und *PC* (4) des *noBICapikal* zusammengefasst. Alle Fälle sind zu 100% gültig.

noBICapikal

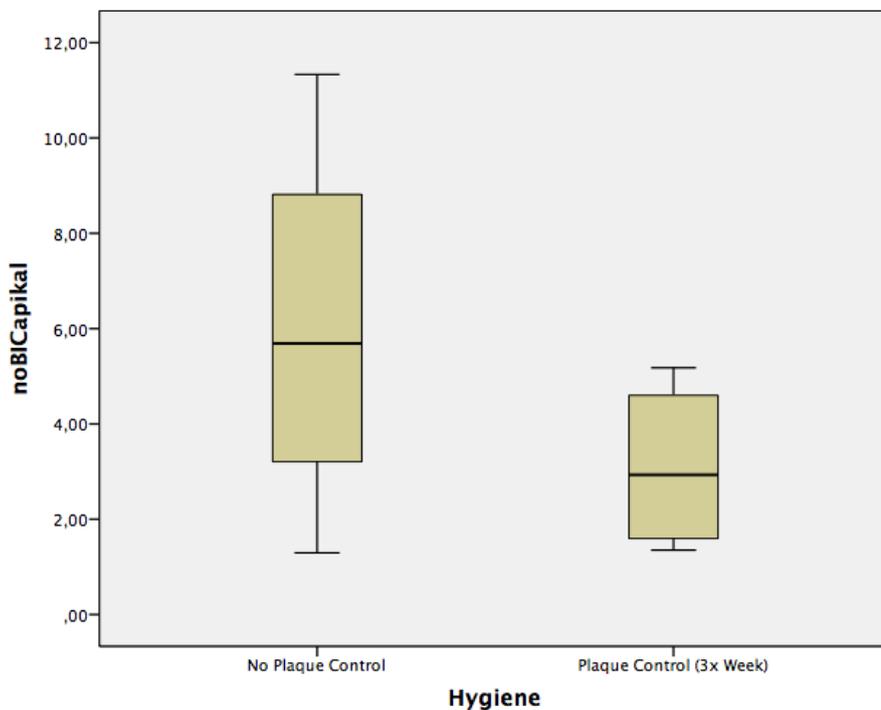


Abb. 27: Übersicht des *noBICapikal* der Hygienegruppen [*NPC*(6)/*PC*(4)]

In der Übersicht der Hygienegruppen *noBICapikal* zeigt die *PC*- Gruppe einen kleineren Mittelwert bei ca. 5 im Vergleich mit der *NPC*-Gruppe bei ca. 11. Eine statistische Signifikanz bei Betrachtung der Mittelwerte ist nicht zu erkennen.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
CD68upper							
NPC		5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%
PC (3x Woche)		4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 17: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68upper*; *NPC*5, *PC*4)

Tabelle 17 zeigt die Zusammenfassung der Fallverarbeitung des *CDupper*. In der *NPC*- Gruppe sind von 6 Fällen 5 gültig (83,3 %). In der *PC*- Gruppe sind alle 4 Fälle gültig.

CD68upper

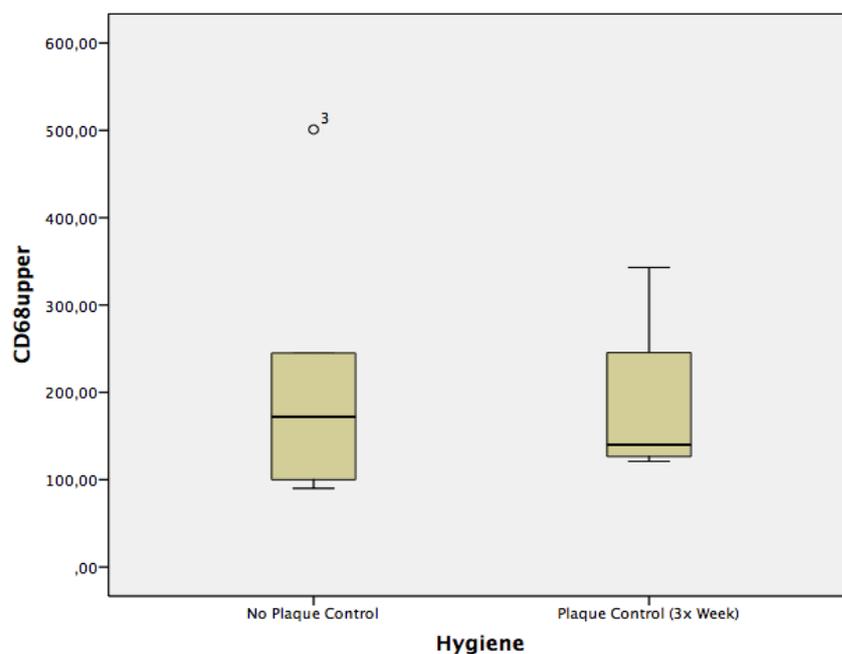


Abb. 28: Übersicht des *CD68upper* der Hygienegruppen [*NPC*(5)/*PC*(4)]

In der Abb.28 lassen sich keine statistischen Signifikanzen bezüglich einer Abweichung der Mittelwerte erkennen.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
CD68lower							
	NPC	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%
	PC (3x Woche)	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 18: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68upper*; NPC/5, PC/4)

Die Zusammenfassung des *CD68lower* wird in Tabelle 18 gezeigt. In der NPC- Gruppe sind 83,3 % der Fälle gültig, in der PC- Gruppe 100 %.

CD68lower

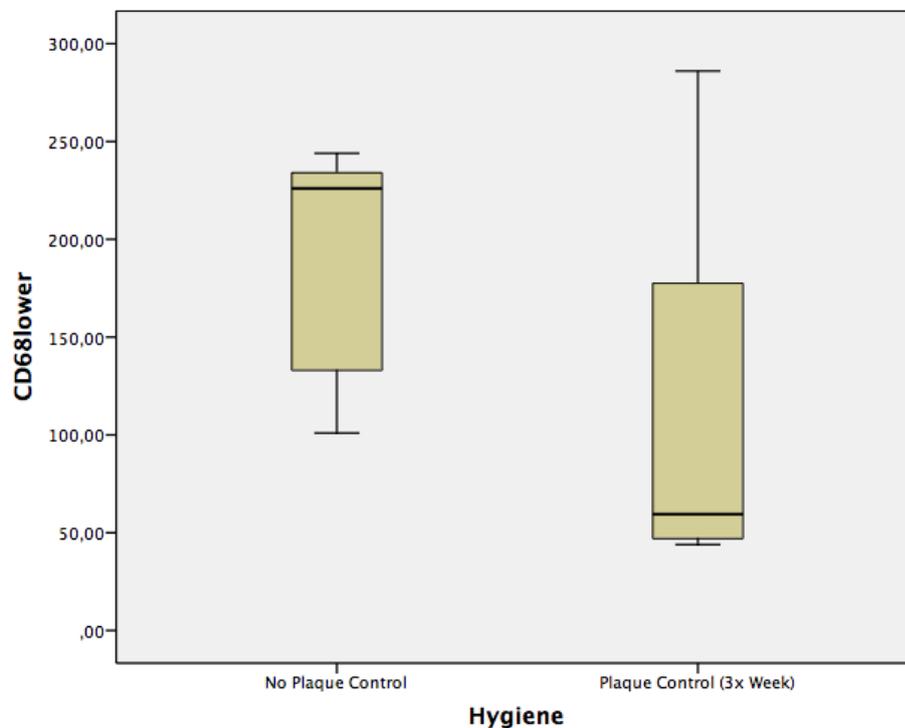


Abb. 29: Übersicht des *CD68upper* der Hygienegruppen [NPC(5)/PC(4)]

In Abb. 29 ist eine Diskrepanz der Mittelwerte zu sehen. In der *NPC*- Gruppe ist der Mittelwert bei ca. 230, in der *PC*- Gruppe bei ca. 60. Maximal- und Minimalwerte weichen nicht stark voneinander ab.

Hygiene		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
		H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
CD68total	NPC	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%
	PC (3x Woche)	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tabelle 19: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (*CD68total*; *NPC*/5, *PC*/4)

Die Zusammenfassung des *CD68total* wird in Tabelle 19 gezeigt. In der *NPC*- Gruppe sind 100 % der Fälle gültig, in der *PC*- Gruppe 66,7 %.

CD68total

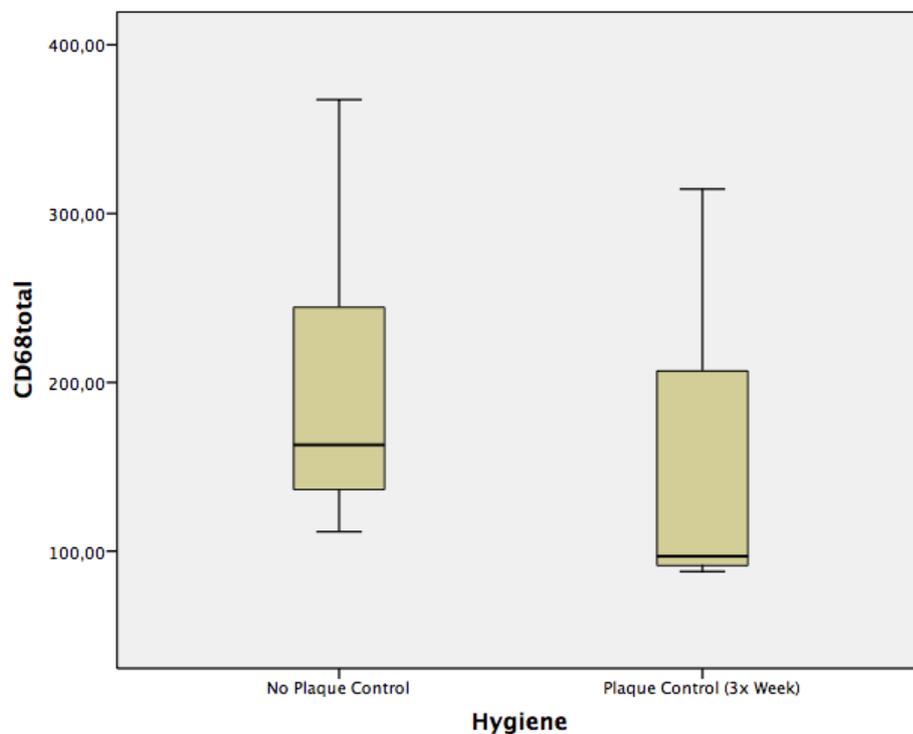


Abb. 30: Übersicht des *CD68total* der Hygienegruppen [*NPC*(5)/*PC*(4)]

In der Übersicht der Hygienegruppen *CD68total* zeigt die *PC*- Gruppe einen kleineren Mittelwert bei ca. 100. Im Vergleich mit der *NPC*- Gruppe bei ca. 150. Eine statistische Signifikanz bei Betrachtung der Mittelwerte ist nicht zu erkennen.

4. DISKUSSION

4.1. Material und Methodik

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war den Einfluss einer experimentell induzierten periimplantären Mukositis auf die Osseointegration von modSLA-beschichteten TiZrM und TiM Implantaten histologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Die Untersuchung erfolgte an einem standardisierten Hundemodell, welches schon lange bei zahnmedizinischen Fragestellungen eingesetzt wird (Brill., 1992; Weis et al., 1996).

Aufgrund der weiten Fangöffnung und relativ breiten Kiefern (Vollmerhaus et al., 1996) eignet sich der Hund gut für zahnmedizinische Eingriffe und Behandlungen, weshalb bei der Zahnentfernung sowie der Implantatinsertion mit keinen besonderen Komplikationen zu rechnen ist (Mihatovic, 2009). Die vorliegende Studie wurde an Foxhunden vorgenommen.

Nachdem im Rahmen der ersten chirurgischen Phase bilateral in Ober- und Unterkiefer die Zahnextraktionen (P1-P4, M1-M2) vorgenommen wurden, wurde nach einer zweimonatigen Heilungsperiode in der zweiten chirurgischen Phase jeweils ein Ti- Implantat und ein TiZr- Implantat pro Quadrant inseriert, welche dann für vier Wochen transmukosal einheilten. Beide Implantattypen weisen eine modSLA-beschichtete Oberfläche auf. In der dritten Phase wurde im Sinne eines *split-mouth* Designs auf einer zufällig ausgewählten Kieferseite eine experimentelle Mukositis induziert (no-plaque-control-NPC), während auf der kontralateralen Seite regelmäßig drei mal pro Woche eine mechanische Plaqueentfernung an den Implantaten vorgenommen wurde. Weitere 20 Wochen später wurden die Proben nach Opferung der Tiere entnommen, präpariert, histologisch aufbereitet und immunhistochemisch und histologisch analysiert.

4.2.Osseointegration

Der Begriff der Osseointegration ist definiert als direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen geordnetem lebenden Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates (Branemark et al., 1969) und ist maßgeblicher Faktor für das Langzeitüberleben eines Implantates. Histologisch ist eine erfolgreiche Osseointegration durch einen funktionierenden ankylotischen Verbund ohne das Vorhandensein bindegewebiger Zellen gekennzeichnet.

Das Maß der Osseointegration kann im Rahmen präklinischer Studien wie dieser durch den BIC-Wert beschrieben werden, welcher sich in zahlreichen Studien bereits als quantitatives Maß für den Knochen-Implantat-Kontakt etabliert hat (Buser et al., 2004, Schwarz et al., 2007, Marco et al., 2005, Grassi et al., 2006). Die Osseointegration und damit der langfristige Erfolg einer Implantation ist abhängig von diversen Einflussfaktoren. Hier sind neben dem chirurgischen Vorgehen (Bereitung des Implantatbettes, Drehzahl, Insertionsachse etc.), der Beschaffenheit und Struktur des Knochens und einer möglichst ungestörten Einheilphase vor allem die makroskopische und mikroskopische Beschaffenheit des Implantates, sowie die Biokompatibilität des verwendeten Materials zu nennen (Parithimarkalaignan et al., 2013).

4.2.1. Mod-SLA-Oberflächen und ihre Auswirkung auf die Osseo-Integration

Durch die Gestaltung der mikroskopischen Implantatoberfläche kann in gewissem Maße die Zelladhäsion- und damit im enossalen Bereich die Osseointegration- gesteuert werden. Glatte, maschinerte Implantatoberflächen fördern die Adhäsion von humanen Fibroblasten, was man sich im Bereich des Weichgewebsmanagements zu Nutze macht. Im enossalen Bereich des Implantates kann die Protein- und Zelladhäsion optimiert werden, indem die Implantatoberfläche durch Rauigkeit vergrößert

wird (Kasemo und Gold, 1999). Gleichermaßen fördert eine raue Oberfläche die Synthese lokaler Wachstumsfaktoren (TGF β 1 und PGE2) welche die Proliferation und Differenzierung von Osteoklasten und Osteoblasten stimulieren (Boyan et al., 1999, Boyan et al., 2002, Marco et al., 2005, Orsini et al., 2000, Schwartz et al., 1996). Die Erkenntnisse über den Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit auf das Verhalten verschiedener Zellen führte zu der Entwicklung innovativer, bioaktiver Oberflächen mit dem Ziel die Osseointegration zu beschleunigen und zu verbessern (Albrektsson und Wennerberg, 2005). Die in der vorliegenden Studie verwendeten Implantate waren im enossalen Implantatanteil mit einer chemisch modifizierten, sandgestrahlten und säuregeätzten ultrahydrophilen Oberfläche (modSLA; Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) benetzt. Diese Beschichtung zeigte in einer früheren Studie im Vergleich mit anderen Oberflächen [poliertSLA (gestrahlte und säuregeätzte Oberfläche), modSLA (hydrophil modifiziert), grob sandgestrahlt (SL9), säuregeätzt (A), modifiziert, säuregeätzt (modA) und poliert (P)] eine deutlich erhöhte Oberflächenenergie (Rupp et al., 2006). Auch der Kontaktwinkel von 0° weist im Vergleich mit den anderen Oberflächen (90°-140°) auf eine deutlich höhere Hydrophilizität der modSLA-Beschichtung hin (Rupp et al., 2006). Auch Schwarz et al. konnten die Vorteile ultrahydrophiler Oberflächen bei der Osseointegration dentaler Implantate bestätigen. Sie untersuchten im Rahmen einer Studie am Hundemodell die Auswirkungen von Hydrophilizität und Oberflächentopographie auf die frühen Stadien der Weich- und Hartgewebsintegration bei offen eingeeilten Titanimplantaten. Die histologische Analyse zeigte, dass das Blutkoagulum an der hydrophilen Oberfläche der modSLA- Implantate deutlich stabiler war, als an der Oberfläche der SLA-Implantate. Ebenso konnte bei den modSLA-Implantaten nach sieben und 14 Tagen ein deutlich größerer Knochen-Implantat-Kontakt nachgewiesen werden- die BIC-Werte lagen signifikant höher als bei den SLA-Implantaten. Dabei zeigte sich auch, dass die Qualität des gebildeten Knochens auf der hydrophilen Oberfläche besser war- während auf den SLA-Oberflächen lediglich eine Verdichtung des Geflechtknochens zu beobachten war, zeigten die modSLA- Implantate bereits eine Anlagerung lamellärer Knochenstrukturen (Schwarz et al., 2007a).

In weiteren Studien konnte für modSLA-Oberflächen eine signifikant höhere Zellhaftung, eine höhere Zellproliferationsrate von MG63-Osteoblasten, sowie eine signifikant höhere Synthese von Osteocalcin, alkalischer Phosphatase und lokalen Wachstumsfaktoren (TGF β 1 und PGE2) nachgewiesen werden (Masaki et al., 2005, Zhao et al., 2005).

Allerdings kommt es an rauen Implantatoberflächen nicht nur zu einer gesteigerten Adhäsion osteogener Zellen- in vitro Untersuchungen über 24h haben gezeigt, dass es an modSLA Oberflächen ebenso zu einer gesteigerten bakteriellen Besiedlung im Vergleich zu glatten Oberflächen kommt (Almaguer-Flores et al., 2012). Das Risiko einer bakteriellen Besiedlung des Wundgebietes ist somit bei einer offenen Einheilung potenziell erhöht (Schwarz et al., 2013). Da der Osseointegrationsprozess eine komplexe und zeitabhängige Abfolge unterschiedlicher biologischer Ereignisse darstellt (Abrahamsson et al., 2004; Schwarz et al., 2007), kann darüber spekuliert werden, dass jegliche Störung, verursacht durch bakterielle Besiedlung, den Heilungsprozess beeinflussen könnte. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde diese Hypothese weder für Titan-, noch für TiZr-Implantate untersucht.

4.2.2. Osseointegration nach Plaquakkumulation: TiM vs. TiZrM-Implantate

Neben der Oberflächenstruktur gilt die Wahl des Implantatmaterials als wichtiger Faktor, um eine erfolgreiche knöcherne Einheilung zu erzielen. So muss das Material biokompatibel, formstabil, mechanisch belastbar und radioopak sein (Joos et al., 2006). Ein Werkstoff gilt als biokompatibel, wenn er keinen negativen Einfluss auf umgebendes, lebendes Gewebe ausübt. Titan entspricht diesen Anforderungen und gilt seit seiner Beschreibung im Zusammenhang mit dentalen Implantaten durch Branemark (Branemark, 1969) als Material erster Wahl in der dentalen Implantologie. Es gilt als korrosionsbeständig in physiologischem Gewebe und biokompatibel, was beides auf die sofortige Ausbildung einer Oxidschicht bei Kontakt mit Sauerstoff zurückzuführen ist (Goutam et al., 2014).

Die Dicke dieser Oxidschicht hängt dabei von der Oberflächenbearbeitung, der Rauigkeit und dem Sterilisationsverfahren ab (Pistorius und Willershausen, 2002). Außerdem qualifizieren es seine hohe Zug- und Bruchfestigkeit als geeignetes Material in der dentalen Implantologie (Gottlow et al., 2012).

Jedoch ist der Einsatz von Titanimplantaten in Fällen mit reduzierter Knochenbreite und bei schmalen Einzelzahnücken limitiert. Zwar können Titanimplantate mit einem reduzierten Durchmesser diese Limitationen überwinden- klinisch steigt allerdings das Risiko einer Fraktur aufgrund schwächerer mechanischer Eigenschaften (Alum et al., 2008, Romeo et al., 2004). Die Bruchfestigkeit nimmt also mit sinkendem Durchmesser ab. Um dem entgegenzuwirken, wurde eine Titanlegierung mit einem 13-17% Zirkonanteil entwickelt. Die Kombination dieser Materialien soll die chemischen und physikalischen Eigenschaften (Khan et al., 1999), sowie das biologische Verhalten (Osseointegration) (Albrektsson et al., 1985) verbessern. Durch Sandstrahlung und Säureätzung erhalten TiZr-Implantate mit reinen Titan-implantaten topographisch identische Oberflächen (Saini et al., 2015). Aufgrund der verbesserten mechanischen Eigenschaften können im Vergleich zu reinen Titanimplantaten TiZr-Implantate bei dünnerem Implantatdurchmesser höheren Belastungen ausgesetzt werden, bei ähnlich guter Biokompatibilität (Adatia et al., 2009). Die Fähigkeit zur Osseointegration beider Materialien wurde bereits in mehreren präklinischen Studien miteinander verglichen.

Gottlow et al. kamen in einer Studie am Minischwein zu dem Schluss, dass der Knochen-Implantat-Kontakt beider Implantattypen nach vier Wochen geschlossener Einheilung vergleichbar, tendenziell sogar bei den TiZr-Implantaten höher ist. Auch der *Removal torque (RT)*, also die Kraft, die aufgewendet werden muss, um das Implantat aus dem Verbund mit dem Knochen herauszudrehen, wurde im Rahmen dieser Studie für die beiden Implantattypen untersucht. Der RT war für TiZr-Implantate signifikant höher, was auf einen stabileren Verbund zwischen Implantatoberfläche und Knochen im Vergleich zu reinen Titanimplantaten hindeutet (Gottlow et al., 2012). Weitere aktuelle präklinische Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen: in einer Studie am Minischwein, durchgeführt von Saulacic et

al. und einer Studie am Hundemodell, durchgeführt von Thoma et al. variierten die mittleren *BIC*-Werte nach 4 Wochen geschlossener Einheilung zwischen 39.14 ± 6.47 % und 81 ± 6.7 % bei TiZrM- und 36.84 ± 9.82 % und 79.3 ± 7.1 % bei TiM- Implantaten und zeigten einen weiteren Anstieg nach 8 Wochen Einheilungszeit (Thoma et al., 2011; Saulacic et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit wird ebenfalls die Osseointegration bei TiM und TiZrM Implantaten untersucht. Jedoch unterscheidet sie sich von den eben genannten Studien darin, dass diese Studie aktuell die erste ist, welche die mittleren *BIC*-Werte nach einer Einheilungszeit von insgesamt 8 Wochen dokumentiert. Außerdem liegt der Fokus auf der Osseointegration nach experimentell induzierter Mukositis. Mukositis beschreibt einen bakteriell induzierten, inflammatorischen Prozess des periimplantären Weichgewebes, welcher mit Rötung, Schwellung und Blutung auf Sondierung einhergeht (Smeets et al., 2014; Khammissa et al., 2012; Schwarz et al., 2008).

Um die Entstehung einer Mukositis zu verhindern, gilt es die bakterielle Plaque regelmäßig zu entfernen (Schwarz et al., 2008). Für die vorliegende Studie wurde die Entstehung einer Mukositis in einer Kieferhälfte provoziert, indem auf eine Reinigung der transmukosal einheilenden Implantate verzichtet wurde (NPC Gruppe, no-plaque-control). In der kontralateralen Kieferhälfte wurde eine regelmäßige mechanische Plaqueentfernung vorgenommen (PC-Gruppe, plaque-control).

Es wurden also nicht nur die zwei verschiedenen Implantatmaterialien miteinander verglichen, sondern ebenso die mittleren *BIC* Werte einer Gruppe mit und einer Gruppe ohne Plaqueakkumulation. Dabei ergaben sich 20 Wochen nach Implantatinsertion in der statistischen Analyse der *IS-CBI*- oder *BIC*-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den *NPC* und *PC* Gruppen bei beiden Implantattypen. In diesem Kontext muss allerdings betont werden, dass während der initialen vier postoperativen Wochen beide Implantatseiten einer mechanischen Plaquekontrolle unterzogen wurden. Somit beziehen sich die aktuellen Ergebnisse auf einen eher späteren Zeitpunkt der Osseointegration.

Auf der Seite der PC-Implantate sind die mittleren *BIC*-Werte zwischen den beiden Implantattypen vergleichbar, zeigen im Vergleich zu der kürzlich durchgeführten Studie von Thoma et al. sogar eher höhere *BIC*-Werte nach 4

(TiZrM: 81.9 ± 6.7 %; TiM: 79.3 ± 7.1 %) bzw. nach 8 Wochen (TiZrM: 86.9 ± 6.8 %; TiM: 82.9 ± 9 %) (Thoma et al., 2011). Die mittleren BIC-Werte der Implantate auf der NPC-Seite waren dahingegen etwas geringer, wobei ein Vergleich der BIC-Werte beider Gruppen hier keine statistische Signifikanz ergeben hat. Die niedrigsten BIC-Werte zeigten sich dabei an den TiM-Implantaten. In der immunohistochemischen Analyse waren niedrige BIC-Werte mit einer höheren Dichte an CD68-positiven Zellen in der subepithelialen Bindegewebszone assoziiert. Das Glykoprotein CD68 ist ein Membranantigen, welches auf Gewebemakrophagen exprimiert wird. Somit können anhand der Dichte und Verteilung von diesen CD68-Zellen inflammatorische Prozesse dargestellt und beurteilt werden. Bei der immunhistochemischen Untersuchung werden spezielle Antikörper angewandt, welche an das Zellantigen binden (Primärantikörper). Dadurch sind die Zellantigene, in diesem Falle das CD68 und somit schlussendlich die Makrophagen markiert. In einem weiteren Schritt, werden Sekundärantikörper mit bestimmten Eiweißmolekülen an die Primärantikörper gekoppelt. Um die markierten Zellen nun histologisch darzustellen, können diese Eiweißmoleküle angefärbt werden. In einer aktuellen histologischen und immunohistochemischen Untersuchung vier verschiedener Implantattypen (TiZrmodSLA, TiZrmodMA (maschiniert, Säuregeätzt und chemisch modifiziert), TiZrM (maschiniert) und TiM) im Hundemodell zeigte sich auf der NPC Seite eine leichte, aber nicht signifikant verstärkte Ausbreitung des inflammatorischen Zellinfiltrates nach apikal im Bereich der TiZr-Implantate verglichen mit den reinen Ti-Implantaten. Bei der quantitativen Bestimmung von (IL)-1 β , IL-8, Matrix Metalloproteinase (MMP)-8, und Myeloperoxidase (MPO) aus dem periimplantären Sulcus war jedoch kein Unterschied zwischen den TiZr- und dem Ti-Implantat festzustellen (Schwarz et al., 2014b). Da TiZrM- und Ti- Implantate fast identische Oberflächeneigenschaften im transmucosalen Bereich aufweisen, könnte man nun annehmen, dass die Progression der entzündlichen Zellinfiltrate (aICT) in der TiZrM- Gruppe, dargestellt durch eine erhöhte Dichte der CD68 positiven Zellen innerhalb des subepithelialen Bindegewebes, durch spezifische lokale Faktoren beeinflusst wird. Tatsächlich ist die Weichgewebshöhe, gemessen von dem mukosalen Rand zu *CBI* markant

niedriger bei den TiZrM- Implantaten als bei den TiM- Implantaten (3.97 ± 0.70 vs. 5.18 ± 1.96). So erklärt sich teilweise die kürzere Distanz von aICT zu dem Alveolarknochen (1.03 ± 0.44 vs. 1.77 ± 0.71) (Schwarz et al., 2014a). Zudem muss beachtet werden, dass die bakterielle Akkumulation der NPC- Seiten auch als kontinuierliches Plaquedepot für die kontralateralen PC- Seiten gedient hat.

Des Weiteren zeigte die histologische Analyse, dass auf der NPC-Seite der mediane *noBIC*- Wert im Bereich der koronalen enossalen Abschnitte höher war. In dieser speziellen Gruppe zeigte sich in Gewebeschnitten beider Implantattypen teilweise nicht mineralisiertes Gewebe an den Schnittstellen, wobei die histologischen Merkmale nicht die regulären Knochenmarkräume waren. Jedoch zeigten sich in diesen demarkierten Arealen bei der immunhistochemischen Untersuchung auch keine Anzeichen eines inflammatorischen Prozesses (CD68 positive Zellen), weshalb man darüber spekulieren kann, ob diese Ergebnisse eher auf eine umschriebene Unreife der angrenzenden Wundmatrix oder eine bakterielle Invasion, bedingt durch die Induktion einer experimentellen Mukositis zwischen 4 und 20 Wochen zurückzuführen sind. Auch bei einer aktuellen Studie am Minischwein ergab die histologische Analyse sowohl im enossalen Bereich der TiZrM-, als auch der TiM- Implantate residuale Weichgewebekomponenten, welche von $84.20\pm 6.74\%$ und $86.24\pm 3.67\%$ nach einer Woche, bis $58.37\pm 8.53\%$ und $61.98\pm 9.85\%$ nach acht Wochen reichten. Vielkernige Riesenzellen an der Implantatoberfläche wurden selten gefunden (Saulacic et al., 2012).

5. SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Osseointegration im experimentellen Modell, sowohl bei den untersuchten TiZrM-Implantaten, als auch bei den TiM-Implantaten nicht durch eine Plaqueakkumulation beeinflusst wurde.

6. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang N. P. & Lindhe J (2004)

Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 15: 381-392.

Adatia ND, Bayne SC, Cooper LF, Thompson JY (2009)

Fracture resistance of yttria-stabilized zirconia dental implant abutments. *J Prosthodont.* 2009;18:17-22

Ahmad M, McCarthy MB, Gronowicz G (1999)

An in vitro model for mineralisation of human osteoblast-like cells on implant materials. *Biomaterials* 20:211-220

Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J (1981)

Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 52:155-170

Albrektsson T (1983)

Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent* 50: 255-261

Albrektsson T, Hansson HA, Ivarsson B (1985)

Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. *Biomaterials* 1985; 6:97-101

Albrektsson T, and Johansson, C. (2001)

Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration [Oct].

Eur Spine J 10 Suppl 2:S96-101

Albrektsson T, and Wennerberg A. (2005)

The impact of oral implants - past and future. 1966-2042 [May].

J Can Dent Assoc 71:327.

Al-Nawas B, Bragger U, Meijer H. J , Naert I, Persson R , Perucchi A, Quirynen M , Raghoobar G. M, Reichert T. E, Romeo E, Santing H. J, Schimmel M, Storelli, S, ten Bruggenkate C, Vandekerckhove B, Wagner W, Wismeijer D. & Muller F (2012)

A double-blind randomized controlled trial (RCT) of Titanium-13Zirconium versus Titanium Grade IV small-diameter bone level implants in edentulous mandibles--results from a 1-year observation period. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14: 896-904

Almaguer-Flores A, Olivares-Navarrete R, Wieland M, Ximenez-Fyvie L. A, Schwartz Z. & Boyan B. D (2012)

Influence of topography and hydrophilicity on initial oral biofilm formation on microstructured titanium surfaces in vitro. *Clinical Oral Implants Research* 23: 301-307.

Alum SR, Tomlinson RA, Joshi R (2008)

The impact of loads on standard diameter, small diameter and mini implants: a comparative laboratory study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:553-559.

Ash M.M. Jr, Gitlin B.N, Smith W.A. (1964)

Correlation between plaque and gingivitis. *J Periodonol* 35: 424-429

Baker D, London RM, O Neil R (1999)

Rate of pull-out strength gain of dualetched titanium implants: a comparative study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:722-728

Becker J, Kirsch A, Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Chatzinikolaidou M, Aleksic Z, Lekovic V, Jennissen HP (2006)

Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2). A preliminary study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 17 (3), p 251-7

Berglundh , Lindhe J, Ericsson I, Marinello C.P, Liljenberg B, Thomsen P (1991) The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res* 2 (2): 81-90

Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello C.P, Liljenberg (1992)

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

Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I (1994)

The topography of the vascular systems in the periodontol and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol* 21 (3): 189-193

Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang N. P. & Lindhe J (2007)

Morphogenesis of peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 18: 1-8.

Bernhard N, Berner S, De Wild M. & Wieland M (2009)

The binary TiZr alloy—A newly developed Ti alloy for use in dental implants. *Forum Implantologicum* 5: 30-39.

Bornstein M, Valderrama P, Jones A, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL (2008)

Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in canine mandibles. *Clin Oral Implants Res.* 19: 233-41)

Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM (1992)

Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:302-310

Boyan, B. D., Lincks, J., Lohmann, C. H., Sylvia, V. L., Cochran, D. L., Blanchard, C.R., Dean, D. D., and Schwartz, Z. (1999)

Effect of surface roughness and composition on costochondral chondrocytes is dependent on cell maturation state [May]. *J Orthop Res* 17:446-457

Boyan B. D, Bonewald, L. F, Paschalis, E. P, Lohmann C. H, Rosser J, Cochran, D L, Dean D D, Schwartz Z, and Boskey A L. (2002)

Osteoblast-mediated mineral deposition in culture is dependent on surface microtopography [Dec]. *Calcif Tissue Int* 71:519-529.

Branemark PI, Breine R, Adell BO, Hansen J, Lindström und Ohlson (1969)

Intraosseous anchorage of dental protheses. *Scand.J.Plast.Reconstr. Surg* 3: 81-100

Branemark PI (1989)

Tissue integrated protheses in oral and maxillofacial reconstruction. *Head Neck Oncol.*16,121, 1989

Bryant SR, Zarb GA (1998)

Ossseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13(4): 492-33

Buemi M, Galeano M, Sturiale A (2004)

Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wound. *Shock* 22:169-173

Buser D. (2001)

Titanium for dental applications (ii): implants with roughened surfaces. *In: Brunette, D., Tengvall, P., Textor, M. & Thomson, P., eds. Titanium in Medicine, 232–239. Berlin: Springer.*

Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H (1991)

Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25:889-902

Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP (1997)

Longterm evaluation of non-submerged ITI implants . Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:161-172.

Buser D, Belser UC, Lang NP (2000)

The original one-stage dental implant system and its clinical application. *Periodontol* 2000 1998; 17: 106-118)

Buser D, Broggin N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG (2004)

Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 83: 529-53

Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, Snetivy D, Nolte LP (1999)

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* 1999; 45(2):75-83

Chercheve R (1957)

Le probleme des implants dentaire, *L'inform dentaire* 4, 1957

Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA (1999)

Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* 70: 139-150

Cochran DL, Simpson JP, Weber HP, Buser D (1994)

Attachment and growth of periodontal cells on smooth and rough titanium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;:287-297

Davis JE (1998)

Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 11: 391-401

Ferguson SJ, Broggin N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Buser D (2006)

Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid- etched titanium surface. Journal of Biomedical Materials Research A 78: 291- 297

Fürstner R, Neinhuis C, Barthlott W (2000)

Der Lotuseffekt: Selbstreinigung mikrostrukturierter Oberflächen. Nachrichten aus der Chemie 48, 24-28

Golubovic V (2012)

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

Medizinische Dissertation: um:nbn:de:hbz:061-20130913-143311-3

<http://docserv.uni-duesseldorf.de/dervlets/DocumentServlet?id=26837>

Ganeles J, Zöllner A, Jackowski J, ten Bruggenkate C, Beagle J, Guerra F (2008)

Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface (SLActive) in the posterior mandible and maxilla: 1 year results from a prospective multicenter study. Clin Oral Implants Res. 19: 1119-28

Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M. & Sennerby L (2012)

Evaluation of a new titanium-zirconium dental implant: a biomechanical and histological comparative study in the mini pig. Clinical Implant Dentistry and Related Research 14: 538-545.

Goutam M, Giriya pura C, Mishra SK, Gupta S (2014)

Titanium allergy: a literature review

Indian J Dermatol. 2014 Nov;59(6):630. doi: 10.4103/0019-5154.143526

Grant TN, Kraut RA (2007)

Dental implants in Geriatric Patients: A Retrospective Study of 47 Cases. Implant Dentistry 2007; 16(4): 362-368

Grassi S, Piattelli A, de Figueiredo LC, Feres M, de Melo L, Iezzi G, Alba RC Jr, Shibli JA (2006)

Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces, J Periodontol, 77(10), p1736-43, 2006

Hardwick R, Scantlebury TV, Sanchez R, Whitley N & Ambruster J (1994)

Membrane design criteria for guided bone regeneration of the alveolar Ridge. In: Buser, D., Dahlin C & Schenk RK (eds) Guided Bone Regeneration in Implant dentistry, 1st edition pp, 101-137 Quintessence Publishing Co., Chicago, Berlin

Hayakawa M, Kojima E, Norimoto K, Machida M, Kitamura A, Watanabe T, Chikuni M, Fujishima A, Hashimoto K (1998)

Method of Photocatalytically making the surface of Base Material Ultrahydrophilic, Base Material Having Ultrahydrophilic and Photocatalytic Surface, and Process for Producing said Material. European Patent EP816466A4

Heitz-Mayfield LJ (2008)

Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. Journal of Clinical Periodontology 35,292-304.

Jemt T (1993)

Implant treatment in elderly patients. Int J Prosthodont 1993; 6(5): 456- 61
Jepsson C, Aspenberg P (1996) BMP-2 can inhibit bone healing. Bone-chamber study in rabbits. ActaOrthopScand 67: 589-592.

Jennissen HP (2001)

Ultrahydrophile metallische Oberflächen, Biomaterialien, Vol 2 (1)

Joos, U., Wiesmann, H. P., Szuwart, T., and Meyer, U. (2006)

Mineralization at the interface of implants [Sep]. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:783-790.

Jung, R.E., Fenner, N., Hammerle, C.H.F. & Zitzmann, N.U. (2013)

Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (gbr) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clinical Oral Implants Research* 24: 1065–1073.

Kasemo B, Lausmaa J (1985)

Aspects of surface physics on titanium implants. *Swed Dent J Suppl* 28:19-36

Kasemo B, and Gold J. (1999)

Implant surfaces and interface processes [Jun].
AdvDent Res 13:8-20.

Kerschbaum Th (1986)

Dokumentation und statistische Auswertung von enossalen Implantaten. ZWR 95,1150. 1986

Khan MA, Williams RL, Williams D (1999)

The corrosion behavior of Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb and Ti-13Nb-13Zr in protein solutions. *Biomaterials* 1999; 20:631-637

Khammissa RAG, Feller L, Meyerov R, Lemmer J (2012)

Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment.

SADJ 2012, 67(122):124-126

Lambrecht J. T, Filippi A, Kunzel A. R. & Schiel, H. J (2003)

Long-term evaluation of submerged and nonsubmerged ITI solid-screw titanium implants: a 10-year life table analysis of 468 implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 18: 826-834.

Lang NP, Araujo M & Karring T (2003)

Alveolar Bone Formation. *Clinical Periodontology and Implant*

Dentistry, 4th edition, pp 866-896. Blackwell Munksgaard, Oxford, UK

Lang N. P, Salvi G. E, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N. & Bosshardt, D. D (2011)

Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research* 22: 349-356.

Larsson C, Thomsen P, Lausmaa J, Rodahl M, Kasemo B, Ericson LE (1994)

Bone response to surface modified titanium implants: studies on electropolished implants with different oxide thicknesses and morphology. *Biomaterials* 15:1062-1074

Larsson C, Thomsen P, Aronsson BO, Rodahl M, Lausmaa J, Kasemo B, Ericson LE (1996)

Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses. *Biomaterials* 17:605-616

Lekholm U, Gröndahl K, Jemt T (2006)

Outcome of oral implant treatment in partially edentulous jaws followed 20 years in clinical function. *Clin Implant Dent Relat. Res* 2006; 8(4):178-86

Lindhe J & Meyle J.: Group D of European Workshop on Periodontology (2008)

Periimplant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. Journal of Clinical Periodontology. Journal of Clinical Periodontology 35:282-285

Linkow LI (1966)

The blade-vents- a new dimension in endosseous implant. J. Oral.Impl. Transpl. Surg. 12,35. 1966

Linkow LI, und Chercheve R (1970)

Theories and techniques of oral implantology, Verlag Mosby, St. Louis, 1970

Luongo G, Di Raimundo R, Filippini P, Gualini F, Paoleschi C (2005)

Early loading of sandblasted, acid-etched implants in the posterior maxilla and mandible: a 1-year follow-up report from a multicenter 3-year prospective study. Int J Oral Maxillofac Implants 2005; 20(1):84-91

Luongo G, Oteri G (2010)

A multicenter prospective "non-interventional " study to document the use and success of Straumann ® SLActive implants in daily dental practice. J Oral Implantol 2010; 36 (4): 305-314

Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I & Haffajee A (2006)

Dynamics of initial subgingival colonisation of pristine peri-implant pockets. Clinical Oral Implants Research 17: 25-37

Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O (2005)

Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis, Micron, 36(7-8), p630-44, Review

Masaki, C., Schneider, G. B., Zaharias, R., Seabold, D., and Stanford, C. (2005)

Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression [Dec]. Clin Oral Implants Res 16:650-656

Mihatovic, Ilja (2009)

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

Medizinische Dissertation; urn:nbn:de:hbz:061-20100121-104946-4

Mombelli A, Moene R, Decaillet F (2012)

Surgical treatments of peri-implantitis Eur J Oral Implantol. ; Suppl:S61-70.
Review

Morton M, Bornstein G, Wittneben WC, Martin J, Ruskin C.N, Hart D, Buser (2010)

Early loading after 21 days of healing of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 2-Year results of a prospective two-center study. Clin Implant Dent Relat Res.2010 Mar;12(1): 9-17

Oates TW, Valderama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, Toutenburg H, Cochran DL (2007)

Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. Int J Oral Maxillofac Implants. 22: 755-60

Orsini, G., Fanali, S., Scarano, A., Petrone, G., di Silvestro, S., and Piattelli, A. (2000)

Tissue reactions, fluids, and bacterial infiltration in implants retrieved at autopsy: a case report [Mar-Apr]. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15:283-286.

Ostman Po, Hellman M, Sennerby L (2005)

Direct implant loading in the edentulous maxilla using a bone density – adapted surgical protocol and primary implant stability criteria for inclusion. Clin Implant Dent Relat Res 2005;7 (Suppl.1): 60-69).

Page R.C, Schroeder H.E (1976)

Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest 34 (3): 235-249

Parithimarkalaignan S, Padmanabhan TV (2013)

Osseointegration: an update

J Indian Prosthodont Soc. 2013 Mar;13(1):2-6. doi: 10.1007/s13191-013-0252-z. Epub 2013 Jan 11

Penarrocha-Diago, M., Demarchi, C.L., Maestre-Ferrin, L., Carrillo, C., Penarrocha-Oltra, D. & Penarrocha-Diago, M.A. (2012)

A retrospective comparison of 1022 implants: immediate versus nonimmediate. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 27: 421–427

Piattelli A, Scarano A, Piattelli M, Calabrese L (1996)

Direct bone formation on sand-blasted titanium implants: an experimental study. *Biomaterials* 17:1015-1018

Pikner SS, Gröndahl K, Jemt T, Friberg B (2009)

Marginal bone loss at implants: A retrospective, long term follow-up of turned Branemark System implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009; 11:11-23

Pinholt EM (2003)

Branemark and ITI dental Implants in the human bone-grafted maxilla: a comparative evaluation. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5):584-592

Pistorius, A., Willershausen, B. (2002)

Biocompatibility of dental materials in two human cell lines [Feb 21].

Eur J Med Res 7:81-88

Ponteriero R, Tonelli M.P, Carnevale G., Mombelli A, Nyman S.R, Lang N.P (1994)

Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 5 (4): 254-259

Page R.C, Schroeder H.E (1976)

Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 34 (3): 235-249

Renouard, F. & Nisand, D. (2006)

Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical Oral Implants Research* 17: 35–51.

Renvert S, Polyzois I, & Claffey N (2011)

How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *Journal of Clinical Periodontology* 38, 214-222

Romeo E, Lops D, Margutti E, Ghisolfi M, Chiapasco M, Vogel G (2004)

Long-Term survival and success of oral implants in the treatment of full and partial arches: A 7-year prospective study with the dental implant system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:247-259.

Rupp F, Scheiderer R, Olshanka N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J (2006)

Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces J Biomed Mater Res A 2006; 76(6): 323-3344

Ries G (1983)

Bioreaktive TCP- Implantate, Suprastruktur und Resultate. Dtsch. Zahnärztl. Z. 38, 100

Saini M, Singh Y, Arora P, Arora V, Jain K(2015)

Implant biomaterials: A comprehensive review.

World J Clin Cases. 2015 Jan 16;3(1):52-7. doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.52.

Saulacic, N, Bosshardt D. D, Bornstein, M. M, Berner S. & Buser D (2012)

Bone apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. *Journal of European Cells and Materials* 23: 273-286.

Schwarz F, Rothamel D, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J (2003)

Effects of Er:YAG laser and the Vector ultrasonic system on the biocompatibility of the titanium implants in cultures of human osteoblast –like cells. Clin Oral Implants Res 14:784-792

Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Ferrari D, Sager M, Becker J (2008)

Lateral ridge augmentation using particulated and block xenografts biocoated with rhGDF-5 and rhBMP-2. An immunohistochemical study in dogs. Clin Oral Implants Res 19:642-52

Schwarz F, Herten M, Sager M, Dard M, Wieland M, Becker J (2007)

Bone regeneration in dehiscence –type defects at chemically modified (SLActive®) and conventional SLA titanium implants: a pilot study in dogs. J Clin Periodonal 34:78 -86

Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Herten M, Wieland M, Becker J (2008)

Bone regeneration in dehiscence –type defects at non-submerged chemically modified (SLActive®) and conventional SLA titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. J Clin Periodonal 35: 64-75

Schwarz F, Herten M, Sager M, Dard M, Wieland M, Becker J (2007)

Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA® titanium implants.

Preliminary results of a pilot study in dogs. Clin Oral Implants Res, 18 (4), p481-8, 2007

Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Becker J (2007)

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. Clin Oral investing, 11(3): 245-255

Schwarz, F., Ferrari, D., Herten, M., Mihatovic, I., Wieland, M., Sager, M., and Becker, J. 2007a.

Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs [Nov]. J Periodontol 78:2171-2184.

Schwarz F, Sahm N, Becker J (2008)

Aktuelle Aspekte zur Therapie periimplantärer Entzündungen.

Quintessenz 2008, 59:00

Schwarz F, Ferrari D, Mihatovic I, Becker J (2008)

Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rgPDGF and guided bone regeneration. An immunohistochemical study in dogs. Clin Oral Impl Res 19:642-652

Schwarz F, Ferrari D, Sager M, Herten M, Hartig B, Becker J (2009)

Guided bone regeneration using a rhGDF-5 and rhBMP-2 coated natural bone mineral in rat calvarial defects. Clin Oral Impl Res 20 (11): 1219-30

Schwarz F, Mihatovic I, Becker J, Bormann K. H, Keeve P. L. & Friedmann A (2013)

Histological evaluation of different abutments in the posterior maxilla and mandible: an experimental study in humans. Journal of Clinical Periodontology 40: 807-815

Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Herten M, Wieland M, Becker J (2008)

Bone regeneration with SLActive ® in dehiscence-type defects in dogs: histological, histomorphometric and immunohistological analyses. J Clin Periodontol 2008; 35:64-75

Schwarz F, Sculean A, Engebretson S. P, Becker J. & Sager, M (2014a)

Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. Periodontology

2000 (in press).

Schwarz F, Mihatovic I, Golubovich V, Eick S, Iglhaut T. & Becker J. (2014b)

Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *Journal of Clinical Periodontology* (in press).

Schwartz Z, Martin J. Y, Dean D. D, Simpson J, Cochran D. L , and Boyan B. D. (1996)

Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation [Feb]. *J Biomed Mater Res* 30:145-155.

Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. (2014)

Definition, etiology, prevention and treatment of peri- implantitis- a review *Head Face Med.* 2014 Sep 3;10:34. doi: 10.1186/1746-160X-10-34

Taborelli M, Jobin M, Francois P, Vaudaux P, Tonetti M, Szmukler-Moncler S, Simpson JP, Descouts P (1997)

Influence of surface treatments developed for oral implants on the physical and biological properties of titanium. (I) Surface characterisation. *Clin Oral Implants Res* 8:208-216

Teng FY, Ko CL, Kuo HN, Hu JJ, Lin JH, Lou CW, Hung CC, Wang YI, Cheng CY, Chen WC (2012)

A comparison of epithelial cells, fibroblasts and osteoblasts in dental Implant titanium topographies. *Bioinorg Chem Appl.*2012; 2012: 687291. Epub 2012 Jan 12

Thoma D. S, Jones A. A, Dard M , Grize L, Obrecht M. & Cochran D. L. (2011)

Tissue integration of a new titanium-zirconium dental implant: a comparative histologic and radiographic study in the canine. *Journal of Periodontology* 82: 1453-1461.

Thomas KA, Cook S (1985)

An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. *J Biomed Mater Res* 1985;19(8):875-901.) Urist,M.R. (1965)

„Bone Formation by autoinduction“, *Science* 150, 893-899

Tetsch P (1991)

Enossale Implantationen in der Zahnheilkunde. Carl Hander Verlag

Wang R, Hashimoto K, Kitamura A, Shimohigoshi M, Watanabe T (1997)

Light- induced Amphiphilic Surfaces. Nature 388, 432-432

Wennerberg A, Svanborg L. M, Berner S. & Andersson, M. (2012)

Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. Clinical Oral Implants Research 24: 203-209

Wennerberg A, Ektessabi A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B (1997)

A 1-year follow up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone. Int J Oral Maxillofac Implants 1997;12(4):486-494

Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, BoyanBD (2005)

High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. Journal of Biomedical Materials Research A 74: 49-58

Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran D. L. & Boyan, B. D. (2005)

High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. Journal of Biomedical Materials Research Part A 74: 49-58.

Zhao G, Raines AL, Wieland M, Schwartz Z, Boyan BD (2007)

Requirement for both micron- and submicron scale structure for synergistic responses of osteoblasts to substrate surface energy and topography. Biomaterials 28: 2821-2829

Zitzmann N.U, Abrahamsson I, Berglundh T & Lindhe J (2002)

Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. An experimental study in dogs. Journal of Clinical Periodontology 29.456-461

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Insetierte Implantate mit Heilkappen, links TiM; rechts TiZrM

Abb. 2 Klinische Situation nach 16 Wochen ohne Plaquekontrolle

Abb. 3 Klinische Situation nach 16 Wochen mit Plaquekontrolle (3 mal pro Woche mechanische Plaqueentfernung)

Abb. 4 TiM-NPC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung)

Abb. 5 TiM-PC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung)

Abb. 6 c.TiZrM-NPC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung)

Abb. 7 TiZrM-PC (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung)

Abb. 8 TiM – NPC (bezieht sich auf Abb.4 (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung))

Abb. 9 TiM – PC NPC (bezieht sich auf Abb.5 (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung))

Abb. 10 TiZrM – PC NPC (bezieht sich auf Abb. 7(Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 30 fache Vergrößerung))

Abb. 11 TiZrM (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 200 fache Vergrößerung)

Abb. 12 TiM (Toulidin-blau, orale Ansicht: links, 200 fache Vergrößerung)

Abb. 13 TiZrM (CD68 stain, orale Ansicht: links, 400 fache Vergrößerung)

Abb. 14 TiM (CD68 – subepitheliale Bindegewebszone, orale Ansicht: links, 800 fache Vergrößerung)

Abb. 15: Übersicht des BIC der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

Abb. 16: Übersicht des noBIC der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

Abb. 17: Übersicht des ISBIC der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

Abb.18: Übersicht des noBICkoronal der Hygienegruppe [NPC(4)/PC(6)]

Abb.19: Übersicht des noBICapikal der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(6)]

Abb. 20: Übersicht des CD68upper der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(4)]

Abb. 21: Übersicht des CD68lower der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(4)]

Abb. 22: Übersicht des CD68total der Hygienegruppen [NPC(4)/PC(4)]

Abb. 23: Übersicht des BIC der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 24: Übersicht des noBIC der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 25: Übersicht des ISBIC der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 26: Übersicht des noBICkoronal der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 27: Übersicht des noBICapikal der Hygienegruppen [NPC(6)/PC(4)]

Abb. 28: Übersicht des CD68upper der Hygienegruppen [NPC(5)/PC(4)]

Abb. 29: Übersicht des CD68upper der Hygienegruppen [NPC(5)/PC(4)]

Abb. 30: Übersicht des CD68total der Hygienegruppen [NPC(5)/PC(4)]

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tab.1a,b: BIC, Kochen-Implantat Kontakt; IS, Implantatschulter; CBI, koronalste Niveau des Knochens in Kontakt mit dem Implantat, mean, Mittelwert; CI 95%, 95% Konfidenzintervall. Innerhalb der Gruppenvergleiche (Wilcoxon signed rank test): $P > 0.05$; respektive

Tab. 2a,b: Distribution der no BIC (in %) (mean \pm SD, median, confidence interval [CI 95%]) %) innerhalb der koronalen und apikalen Kompartimente in verschiedenen Gruppen (n= 6 Hunde).

Tab 3a,b: TiZrM und TiM; Immunohistochemische Analyse der CD68 positiven Zellen (totale Nummer, Durchschnittswerte \pm SD) innerhalb der subepithelialen Bindegewebszone (connective tissue) und dem koronalen, enossalen Abschnitt (endosseous coronal compartment) in den verschiedenen Gruppen (n=6 Hunde).

Tab.4: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (BIC; NPC/4, PC/6)

Tab.5: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBIC; NPC/4, PC/6)

Tab.6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (ISCBI; NPC/4, PC/6)

Tab.7: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBICkoronal; NPC/4, PC/6)

Tab.8: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBICapikal; NPC/4, PC/6)

Tab.9: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68upper; NPC/4, PC/4)

Tab.10: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68lower; NPC/4, PC/4)

Tab.11: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68total; NPC/4, PC/4)

Tab.12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (BIC; NPC/6, PC/4)

Tab.13: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBIC; NPC/6, PC/4)

Tab.14: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (ISCBI; NPC/6, PC/4)

Tab.15: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBICkoronal; NPC/6, PC/4)

Tab.16: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (noBICapikal; NPC/6, PC/4)

Tab.17: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68upper; NPC/5, PC/4)

Tab.18: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68upper; NPC/5, PC/4)

Tab.19: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (CD68total; NPC/5, PC/4)

9. DANKSAGUNG

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

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Frank Schwarz für die zahlreichen Stunden der Korrekturen, jeglichen Hilfestellungen und die Betreuung bedanken.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Becker für die Überlassung des Themas und die praktische Arbeit.

Insbesondere möchte ich mich auch bei meinem Kollegen und Freund Dr. Vladimir Golubović für die Motivation und Unterstützung bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Dr. Karin Welter-Bradu und Dipl.Ing. Ioan Bradu bedanken, die mir ihre ausdauernde und vielseitige Unterstützung gaben und geben, ohne die mein Studium und die Umsetzung der Promotion kaum möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt gilt mein größter Dank meiner Frau Patrycja, meiner Tochter Victoria für Ihre Geduld, Motivation und Beistand bei dieser Arbeit.

10. LEBENS LAUF

Sebastian Niels Bradu

Geburtstag	10 März 1980, Hermannstadt, Rumänien
Nationalität	deutsch
Eltern	Dr. med. dent. Karin Welter-Bradu, Zahnärztin Dipl. Ing. Ioan Bradu, Ingenieur
Geschwister	Christine Bradu, Magister of Art
1986 - 1990	Gutenberg Grundschule, Düsseldorf
1990 - 1999	Gymnasium Gerresheim, Düsseldorf
2000 - 2001	Zivildienst, Ökumenische Sozialstation, Düsseldorf
2001 - 2006	Zahnmedizinstudium, Heinrich-Heine Universität- Düsseldorf
Mai 2006	Staatsexamen im Fach Zahnmedizin
Juni 2006	Approbation als Zahnarzt
Aug. 06 - 10	Angestellter Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Dr. Karin- Welter- Bradu
seit Jul. 2010	in der Gemeinschaftspraxis in Grafenberg Düsseldorf als Partner tätig

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

30.03.2015

Sebastian Bradu

