

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. J. Becker

Beschleunigte Implantateinheilung ultrahydrophiler Titanoberflächen.  
Eine histomorphometrische Tierstudie.

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

**Christian Gerach**  
**2008**

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Jürgen Becker

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Christopher Poremba

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Becker für die Bereitstellung dieser Arbeit bedanken. Der Austausch von Gedanken und Anregungen untereinander war stets unkompliziert möglich. Ein großer Dank gilt Herrn Dr. Rothamel für die tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit. Den Mitarbeitern der Tierversuchsanlage Düsseldorf, besonders Herrn Dr. Sager, möchte ich für die Bereitstellung der OP-Räume und Unterbringung und Pflege der Versuchstiere danken.

Für die Unterstützung während der operativen Phase und der Herstellung und Auswertung der histologischen Schnitte möchte ich ganz herzlich Frau Dr. Herten, Herrn PD Dr. Schwarz und Herrn cand. med. dent. Golobovic danken. Ohne die Unterstützung aller genannten Personen wäre diese Arbeit nicht zu verwirklichen gewesen.

Meiner Frau Susi kann ich gar nicht genug dafür danken, daß sie mich in dieser Zeit so gut unterstützt und die langen Abende und Nächte, die für diese Arbeit notwendig waren, akzeptiert hat. Meistens...,-)

Meinen Eltern danke ich dafür, daß sie mich nach besten Kräften unterstützt haben und es mir dadurch erst ermöglicht haben, den Weg zu gehen, den ich mir wünschte. Danke!



Für Susi und Annika



# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeine Einführung.....	1
1.2 Theoretische Grundlagen.....	3
1.2.1 Ultrahydrophilisierung.....	3
1.2.2 BMP-2.....	5
1.2.3 Hypothese.....	8
2. Material und Methoden.....	11
2.1. Auswahl des Tiermodells und Genehmigung.....	11
2.2 Implantate.....	12
2.3 Intubationsnarkose.....	14
2.4 Versuchsablauf und operatives Vorgehen .....	15
2.5 Histologische Auswertung.....	18
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Vertikaler Knochenabbau.....	23
3.2 BIC-Höhe im Defekt.....	24
3.3 BIC apikal.....	26
3.4 Knochenbildung innerhalb des Defektes.....	27
3.5 Bone-to-Implant-Kontakt im Defekt.....	29
3.6 Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen .....	32
3.7 Histologie.....	39
4. Diskussion.....	43
5. Abbildungsverzeichnis.....	67
6. Tabellenverzeichnis.....	69
7. Abbildungsverzeichnis.....	71
8. Lebenslauf.....	85
9. Zusammenfassung.....	87



# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einführung

Zahnärztliche Implantate dienen dem Ersatz von Zähnen, die durch Traumata, Tumoren, profunde Karies oder parodontale Erkrankungen konservativ nicht zu erhalten sind. Sie dienen der Rehabilitation der Mundgesundheit und der physiologischen Nahrungsaufnahme. Die ständige Weiterentwicklung in der dentalen Implantologie hat zweifelsohne bis heute große Fortschritte erzielt. Durch die wissenschaftliche Weiterentwicklung in den letzten Jahren sind zahnärztliche Implantate eine mindestens gleichwertige Alternative zum konventionellen Zahnersatz, sowohl in funktioneller als auch ästhetischer Hinsicht [43]. Dentale Implantate sind daher in der zahnärztlichen Praxis bereits seit vielen Jahren etabliert und zeigen neben einem breiten Indikationsspektrum ein hohes Maß an Langzeitstabilität [13 - 18].

Dennoch sind bis heute verschiedene Aspekte der oralen implantatgetragenen Rehabilitation gerade für kompromittierte Verhältnisse nicht vollständig optimiert. Dies betrifft besonders die Einheilwahrscheinlichkeit und -geschwindigkeit und das Ausmaß der Osseointegration, da diese vor allem vom Regenerationspotenzial des umliegenden Knochengewebes abhängig sind. Die Knochenqualität gerade des älteren Menschen unterliegt hier gewissen Grenzen, wobei hormonelle Veränderungen nicht vernachlässigt werden dürfen. Diese Tatsache ist umso bedeutender, da gerade im höheren Lebensalter eines der Hauptindikationsgebiete für Implantatversorgungen liegt.

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass die erfolgreiche Einheilung ossärer Implantate von der Ausbildung neuer Knochenbälkchen in direkten Kontakt zur Implantatoberfläche abhängig ist [18 - 20]. Dies setzt wiederum eine Oberfläche des Implantates voraus, an die Knochenzellen heranwachsen und sich anlagern können. Da die altersabhängigen und hormonellen

Umbauvorgänge des Knochens nur schwer beeinflussbar sind, ist eine Verbesserung der Osseointegration und damit der Zuverlässigkeit von zahnärztlichen Implantationen vornehmlich über eine Optimierung der Implantatoberfläche denkbar. Auf diesem Wege könnten die Nachteile eines nicht optimalen Knochenlagers ausgeglichen werden.

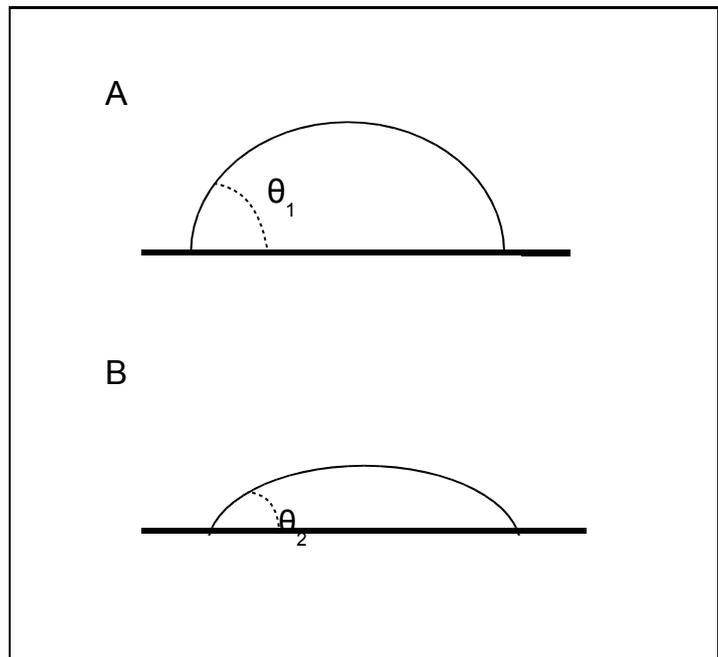


Abbildung 1: A) Das Verhalten eines Wassertropfens auf einer Reintitan-Oberfläche. Der Kontaktwinkel ist relativ groß entsprechend der hydrophoben Eigenschaft von oxidiertem Titan. B) Die gleiche Oberfläche nach Chromschwefelsäurebehandlung: der Kontaktwinkel  $\theta_2$  ist deutlich kleiner als  $\theta_1$ . Unterhalb von  $10^\circ$  Kontaktwinkel spricht man von Ultrahydrophilität

Zahnärztliche Implantate bestehen im Allgemeinen aus einem Reintitan-Kern, dessen Oberfläche durch Ätzung oder Titanplasmabeschichtung vergrößert wird, um eine optimale und dauerhafte direkte Anlagerung von Knochen im Sinne einer Osseointegration zu gewährleisten. Sie sind im Wesentlichen hydrophob (wasserabstoßend) und bilden im Kontakt mit einem Wassertropfen einen großen Kontaktwinkel zwischen dem Tropfenrand und der Titanoberfläche aus [1]. Der Kontaktwinkel des Wassertropfens ist somit ein Maß für die Benetzbarkeit der Oberfläche respektive Hydrophilität (vgl. Abb. 1).

Eine Behandlung von hydrophoben Titanoberflächen mit Chromschwefelsäure (CSS) bewirkt eine Verringerung des Kontaktwinkels. Eine auf diese Art modifizierte Implantatoberfläche führt demnach zu einem hydrophileren und somit wasserfreundlicheren Implantat [1]. Neue Erkenntnisse haben gezeigt, dass die Hydrophilisierung mit Chromschwefelsäure (CSS) klinisch zu einer verbesserten Osseointegration führt [4].

## 1.2 Theoretische Grundlagen

### 1.2.1 Ultrahydrophilisierung

Das Verfahren der Ultrahydrophilisierung mit Chromschwefelsäure wurde erstmals 2001 von Jennissen beschrieben [1]. Die Benetzbarkeit eines Werkstoffes mit wässrigen Flüssigkeiten ist abhängig von deren Randwinkel  $\theta$ . Je kleiner dieser Randwinkel ist, desto hydrophiler ist der entsprechende Werkstoff. In den Untersuchungen von Jennissen zeigten mit Chrom-Schwefelsäure (CSS, 92%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1,3%  $\text{CrO}_3$ ) behandelte metallene Oberflächen trotz Rauigkeiten im  $\mu\text{m}$ -Bereich Eigenschaften, die sonst nur extrem glatte Quarzgläser aufweisen und deren Rauigkeit der Oberfläche im Bereich von 2 - 3 nm lag. Derartig behandelte metallene Oberflächen wiesen eine neuartige Nanostruktur auf, durch die der Randwinkel (Abb. 1) von  $60 - 70^\circ$  auf  $0 - 8^\circ$  vermindert wurde. Es resultierte eine metallene Oberfläche mit ultrahydrophilen Eigenschaften (Tab. 1).

Tabelle 1: Randwinkel, Grad der biologischen Interaktion und biologische Aktivität von Biomaterialien (modifiziert nach Jennissen [1])

Randwinkel $\theta$	Benetzbarkeit mit Wasser	Grad der biologischen Interaktion	Biologische Zone
130° - 180°	ultra-hydrophob	schwach	Beginn der Biokompatibilität
90° - 114°	hydrophob		
22° - 77°	hydrophil	mittel	gute Bioadhäsion
0° - 10°	ultra-hydrophil	stark	

Den Mechanismus der neuartigen Nanostruktur bezeichnete Jennissen als inversen Lotuseffekt [1]. In der Praxis sind nach Jennissen Randwinkel von 0 - 10° als ultrahydrophil anzusehen.

Durch die Behandlung von Titanoberflächen mit CSS lassen sich Randwinkel von 4 - 9° realisieren, obwohl die metallene Oberfläche

rau ist. Der Mechanismus hierbei ist noch

nicht abschließend geklärt. Zudem wird

aufgrund der erhöhten Hydrophilizität eine

chemische Kopplung von

Wachstumsfaktoren bzw. Proteinen an

Implantatoberflächen möglich. So zeigten mit

CSS behandelte metallene Oberflächen eine

um den Faktor 4 - 6 gesteigerte Kapazität für die Kopplung von Ubiquitin (Tab. 2). In

Zellkultur-Experimenten konnte bereits nachgewiesen werden, dass durch die

Ultrahydrophilisierung von Titanimplantaten neben einer schnelleren Adhäsion von Proteinen

auch eine verbesserte Zellanlagerung ermöglicht wird [1]. Zudem führte immobilisiertes

rhBMP-2, ein knocheninduzierendes Protein aus der Familie der TGF- $\beta$  (transforming growth

factor  $\beta$ ), an mit CSS behandelten metallischen Oberflächen zu einer deutlichen

Beschleunigung der Knochenbildung [3]. Die hierfür benötigte Menge an rhBMP2 lag im

Submikrogramm-Bereich. In diesem Zusammenhang war auch die Zellproliferation von

Knochenzellen im Vergleich zu Standard-Implantatoberflächen signifikant erhöht.

Es ist anzunehmen, dass auch in vivo eine Verbesserung der knöchernen Regeneration allein

durch die Ultrahydrophilisierung von Implantatoberflächen möglich ist [4]. Durch das Koppeln

von BMPs an ultrahydrophile Implantatoberflächen („Beladung“) ist eine zusätzliche

Verbesserung der Zellproliferation von Osteoblasten und somit der Osseointegrations-

Tabelle 2: Kopplung von Proteinen an CSS-behandelte Oberflächen (modifiziert nach Jennissen [1])

<b>Bindung von Proteinen (gekoppeltes <sup>125</sup>I-Uniquitin)</b>	
<b>Polierte Titanoberfläche</b>	<b>CSS-behandelte Titanoberfläche</b>
$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$
0,07	0,32
0,07	0,3
	0,49
	0,49

geschwindigkeit zu erwarten [4]. Mit CSS behandelte Metalloberflächen waren zudem im Tierversuch sehr biokompatibel [2].

Es konnte an Schweinen nachgewiesen werden, dass bereits hydrophile Implantate zu einer signifikanten Verbesserung der Osseointegration innerhalb der ersten 4 Wochen führen [23].

Da der Kontaktwinkel, der ein Maß für die Hydrophilität darstellt, bei hydrophilen Implantaten deutlich größer als bei ultrahydrophilen Implantaten ist, sind durch die Ultrahydrophilisierung von Implantaten mit Chromschwefelsäure noch bessere Ergebnisse zu erwarten [5].

Das Verfahren der Chromschwefelsäurebehandlung ist ebenso patentrechtlich geschützt wie die Beladung mit Wachstumsfaktoren [1].

### **1.2.2 BMP-2**

Wachstumsfaktoren dienen im natürlichen Organismus der Zellkommunikation und der Differenzierung. Dabei ist eine Differenzierung von Stammzellen in alle Richtungen möglich. Es liegt also eine Omnipotenz der Zellen vor. Eine Gruppe dieser Wachstumsfaktoren sind die BMPs (bone morphogenetic proteins) (Abb. 2). Sie wurden erstmals 1973 aus Knochengewebe isoliert [57, 63]. Es handelt sich um knochenspezifische Wachstumsfaktoren, die zur Familie der TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) gehören. Sie machen in dieser Gruppe etwa ein Drittel der Proteine aus. Es sind Morphogene, die als Signalproteine bei der embryonalen Entwicklung unterschiedlicher Organe und Gewebe eine entscheidende Rolle spielen [24, 25]. Sie stellen multifaktorielle Mediatoren dar, die ihre Aufgabe in der Kontrolle der Differenzierung und Proliferation einzelner Zellen haben [6]. Seit 1988 ist eine Klonierung und Produktion entsprechender rekombinanter Proteine im Labor möglich [26, 27]. Die natürlich im Organismus vorkommende Konzentration an knochenspezifischen Wachstumsfaktoren wird in der Literatur mit 1  $\mu\text{g}$  pro kg Knochengewebe angegeben [24].

Bisher konnten mehr als  
13 dieser Proteine isoliert  
und der BMP-Familie  
zugeordnet werden. Es  
konnte gezeigt werden,  
dass BMP-2 bis 7  
osteoinduktiv wirksam  
sind und ihre Implantation  
zu einer Differenzierung  
von Stammzellen in

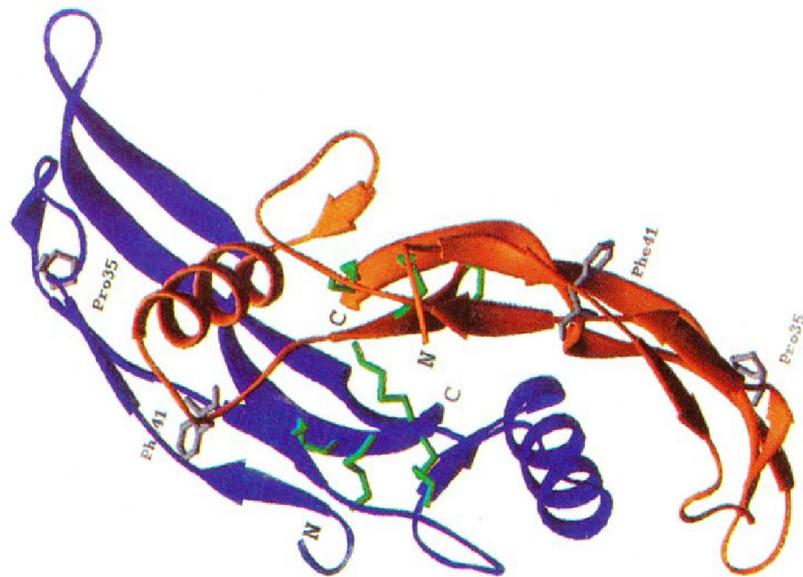


Abbildung 2: Dreidimensionale Faltungstopologie des nativen rhBMP-2 Dimers [Scheufler et al., 1999]

knorpel- und

knochenbildende Vorläuferzellen führte [7,8]. Vor allem BMP-2 und 7 waren bereits in sehr geringer Konzentration wirksam. Verantwortlich hierfür ist die Bindung der BMPs an spezielle Rezeptorkomplexe der Stammzellen. Es werden die Rezeptortypen I und II unterschieden.

Ultrastrukturell handelt es sich um einzelne Transmembranproteine, die aus einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einem intrazellulären Anteil mit einer Serin/Threonin-Kinase bestehen. Der Rezeptortyp I ist ein Substrat des Typs II und bestimmt somit die Signalspezifität im Rezeptorkomplex [9].

Die Wirkung dieser Wachstumsfaktoren konnte u.a. an Mäusen gezeigt werden. Eine intramuskuläre Implantation von wenigen Mikrogramm BMP führte zu einer aktiven Migration von ubiquitär vorkommenden undifferenzierten Mesenchymzellen zum Implantationslocus innerhalb der ersten 4 Tage. Im Anschluss an die Proliferation bis zum Ende der ersten Woche folgte eine Differenzierung der Zellen zu Chondroblasten und der Bildung von ektopter Knorpelgrundsubstanz. In der zweiten Woche ließen sich erste Ossifikationen und

Kapillareinsprossungen nachweisen. In der dritten Woche erfolgte der Umbau in ein Ossikel mit peripherer Kompakta- und zentraler Knochenmarksausbildung. Eine ektope Knochenbildung ließ sich auch bei subkutaner Platzierung des Wachstumsfaktors induzieren [28]. Sowohl das Volumen, als auch die Geschwindigkeit der Knochenneubildung waren hierbei direkt von der Menge des eingesetzten BMPs abhängig. Diese Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass das Verfahren und damit die Induktion von Knochenneubildung auch auf höhere Wirbeltiere sowie den Menschen übertragbar sind. Eine Einschränkung ist lediglich durch die höhere Menge an benötigtem BMP zu erwarten [28].

In verschiedenen tierexperimentellen, aber auch klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die osteoinduktive Wirkung vor allem von den Wachstumsfaktoren BMP-2 und 7 ausgeht. Diese osteoinduktive Wirkung bleibt auch in Verbindung mit Knochenersatzmaterialien, Kollagen oder synthetischen Trägern und auch in nicht chemisch gekoppelter Verbindung mit Titanimplantaten aktiv [29 - 32]. So konnten Danesh-Meyer et al. in einem Review aufzeigen, dass durch die Verwendung von rhBMP-2 eine signifikant höhere Rate an Knochenneubildung bei knöchernen Defekten oder parodontalen Läsionen zu erreichen war als durch etablierte Methoden wie GTR/GBR (Guided Tissue Regeneration/Guided Bone Regeneration) oder die Verwendung von Knochenersatzmaterialien [39]. Geiger hob die Verwendung von rhBMP-2 als eine Alternative zu Knochenersatzmaterialien hervor. Optimale Effekte einer Knochenneubildung ließen sich in Kombination mit einer resorbierbaren Membran sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien erzielen [40]. In einer klinischen Multicenter-Studie zeigten Fiorellini et al. signifikant höhere Raten an Knochenneubildung durch die Verwendung von rhBMP-2 an Extraktionswunden mit bukkalen Alveolarwanddefekten. Die Verwendung von rhBMP-2 in Verbindung mit einer resorbierbaren Membran zeigte dabei eine um den

Faktor 2 gesteigerte Menge an neugebildeten Knochen innerhalb der Extraktionsalveole als die Verwendung einer resorbierbaren Membran alleine oder keiner spezifischen Therapie [41].

Seit etwa drei Jahren ist in Europa BMP-7 als gentechnisch hergestelltes humanes Bone Morphogenetic Protein für die Behandlung von Pseudarthrosen am Menschen zugelassen. Für tierexperimentelle Versuche wird zumeist rekombinantes humanes knochenmorphogenetisches Protein (rhBMP-2) verwendet, das jedoch nur durch wenige Forschungsgruppen in ausreichender Menge hergestellt werden kann [9]. Ein bisher viel diskutiertes Problem bei der Anwendung von BMP stellt die nicht zu gewährleistende Ortsstabilität und hierdurch bedingte Gefahr ektooper Knochenbildung (z.B. in der Niere) dar [12]. Gerade diese Fernwirkung könnte durch die Möglichkeit einer chemischen Kopplung von rhBMP-2 an ultrahydrophilisierte Titanoberflächen verhindert werden.

### **1.2.3 Hypothese**

Vorliegende Studien lassen die Hypothese zu, dass bereits eine bessere Benetzbarkeit der Oberfläche zu einer beschleunigten Anlagerung von Zellen und somit zu einer verbesserten Einheilung dentaler Implantate führt [50]. Ultrahydrophile Implantatkörper sollten daher im Vergleich zu herkömmlichen Implantaten schneller und besser einheilen können. Die durch die Ultrahydrophilisierung ermöglichte rhBMP2- Beladung sollte sich aufgrund der osteoinduktiven Wirkung zusätzlich positiv auswirken. Eine solche Verbesserung der Oberfläche dentaler Implantate könnte klinisch gerade im Knochen des älteren Menschen oder bei Krankheiten wie Osteoporose eine Erweiterung der Implantationsindikation darstellen.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die Osseointegration ultrahydrophilisierter dentaler Implantate mit und ohne BMP-Beladung im Vergleich zu herkömmlichen hydrophoben Implantatkörpern untersucht werden.



## **2. Material und Methoden**

In der vorliegenden Studie wurden bei 8 Hunden insgesamt 96 Implantate aus vier Gruppen (Promote, PromotePlus, CSS und CSS-BMP) eingesetzt und zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen. Abhängige Parameter waren die Geschwindigkeit der Knochenneubildung, untersucht durch vier verschiedene Entnahmezeitpunkte, sowie Breite, Qualität und Anlagerungsmodus des jeweils neu gebildeten Knochens am Implantat. Durch eine modifizierte Implantateinbringung wurden zudem distanzosteogenetische Effekte erfasst, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Oberflächen zu amplifizieren. Bei der Distanzosteogenese handelt es sich um die Überbrückung eines periimplantären Spaltraumes durch Knochengewebe [21]. Sie kann zudem bei primär nicht stabilen Implantaten zu einem sekundär stabilen Implantat führen und somit die Erfolgsrate bzw. Einheilwahrscheinlichkeit steigern.

### **2.1. Auswahl des Tiermodells und Genehmigung**

Um ein neuartiges chirurgisches Verfahren tierexperimentell zu untersuchen, sind Großtiere besonders gut geeignet. Der Hund ist ein weit verbreitetes und international anerkanntes Versuchstier für die Insertion von Implantaten und deren histologische Untersuchung [33 - 36]. Wegen des breiten Kiefers ist die Insertion einer hohen Anzahl ausreichend dimensionierter Implantaten auf jeder Seite in aller Regel problemlos möglich. Kleinere Versuchstiere sind aufgrund der anatomischen Einschränkungen für das operative Vorgehen nicht sinnvoll. Das Studienprotokoll wurde zuvor durch das Regierungspräsidium Düsseldorf geprüft und unter der Vorgangsnummer Az.: 50.05-230-104/05 genehmigt. Bei den verwendeten Hunden handelt es sich um ausgewachsene Tiere der Rasse Foxhund mit einem durchschnittlichen Alter von 12

Monaten und einem Gewicht von 32,5 kg. Alle Versuchstiere verfügten zu Studienbeginn über einen vollständigen und gesunden Zahnstatus. Es war ausnahmslos die permanente Dentition vorhanden. Auswahl und Haltung der Tiere, sowie die Anästhesie während der chirurgischen Eingriffe wurden von erfahrenen Mitarbeitern der Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf übernommen.

## 2.2 Implantate

Vom morphologischen Aspekt handelte es sich bei allen Implantaten um Camlog-Implantate (Camlog, Winsheim, Germany) vom Screw-Line Typ mit einer leicht konischen Form, Selbstzentrierung und selbstschneidendem Gewinde. Die Länge betrug bei allen Implantaten 11 mm, der Durchmesser war 2,8 mm. Es wurden vier verschiedene Implantattypen verwendet (Tab. 3). Die Implantate wurden durch die Firma Morphoplast (Morphoplast, Bochum, Germany) zur Verfügung gestellt.

Tabelle 3: Anzahl und Art der Implantate pro Hund

<b>Implantat</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Ultrahydrophylisiert RhBMP-2</b>	
Camlog Promote (Promote)	3	-/-	-/-
Camlog PromotePlus (PromotePlus)	3	-/-	-/-
Camlog Promote (CSS)	3	Ja	-/-
Camlog Promote (CSS-BMP)	3	Ja	Ja

Bei den ersten zwei Gruppen handelte es sich um die handelsüblichen Standardimplantate Camlog Promote (Promote, 2 mm polierter Randsaum) und Camlog PromotePlus (PromotePlus, 0,4 mm polierter Randsaum) mit herkömmlicher, hydrophober Oberfläche. Die dritte Gruppe umfasste Camlog Promote Implantate, welche zuvor mit CSS ultrahydrophilisiert wurden (CSS). Die Modifizierung der konventionellen Implantatoberfläche erfolgte hierbei wie von Jennissen beschrieben [22]. In der vierten Gruppe wurde durch die Firma Morphoplast an

die modifizierten CSS Implantate zusätzlich der Wachstumsfaktor rhBMP-2 in einer Konzentration von 1 µg/ml gekoppelt (CSS-BMP). Durch die chemische Immobilisierung von rhBMP-2 blieb der Wachstumsfaktor ortsständig, was die Bildung ektopen Knochengewebes verhinderte.

Es wurden jeweils 3 Implantate eines Typs pro Hund und Unterkiefer implantiert, so dass pro Unterkieferhälfte 6 Implantate Verwendung fanden (siehe Tab. 4). Für die später zu erfolgende histomorphometrische Untersuchung wurden vier Entnahmezeitpunkte definiert:

1. Probenentnahme 7 Tage
2. Probenentnahme 14 Tage
3. Probenentnahme 28 Tage
4. Probenentnahme 56 Tage

nach Implantation.

Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Implantate

<b>Gruppe</b>	<b>Implantanzahl pro Hund</b>	<b>Implantanzahl gesamt</b>	<b>Oberfläche</b>
Promote	3 Implantate	24 Implantate	Standardoberfläche (Camlog Screw Line Promote)
PromotePlus	3 Implantate	24 Implantate	Standardoberfläche (Camlog Screw Line PromotePlus)
CSS	3 Implantate	24 Implantate	Ultrahydrophile Oberfläche (Camlog Screw Line Promote mit CSS)
CSS-BMP	3 Implantate	24 Implantate	BMP-Oberfläche (Camlog Screw Line Promote mit CSS und rhBMP-2)

Es wurden zu jedem Entnahmezeitpunkt 2 Hunde geopfert und die entsprechenden Kieferabschnitte histologisch untersucht. Um den Einfluss der Implantatposition im Kiefer zu minimieren, wurden bei jedem zweiten Hund die Implantatposition für vorderen und hinteren Kieferabschnitt getauscht.

Die Probenentnahmen am 7., 14. und 28. postoperativen Tag dienten der Verlaufsbeobachtung, da die primäre Einheilung wesentlich von der hydrophilisierten Oberfläche und von den Wachstumsfaktoren beeinflusst wird. Der Entnahmezeitpunkt nach 56 Tagen diente der Überprüfung der mittelfristigen Osseointegration der hydrophilisierten Implantatoberflächen.

### **2.3 Intubationsnarkose**

Die Intubationsnarkose wurde für folgende Eingriffe verwendet:

1. Extraktion der Zähne
2. Implantation

Um Komplikationen während der Narkose zu vermeiden, wurden die Tiere 12 Stunden vor dem jeweiligen Eingriff nüchtern gelassen.

Die Prämedikation der Tiere erfolgte mittels Azepromazin (Vetranquil 1%, Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf, Germany), einem Benzodiazepin, in einer Dosierung von 0,17 mg/kg KG i.m.. Zur Intubation wurde ein Barbiturat (Trapanal) in einer Dosierung von 21,5 mg/kg KG i.v. verabreicht (Trapanal 2,5%, Altana GmbH, Konstanz, Germany). Nach durchgeführter Intubation wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose Isofluran in Verbindung mit einem Sauerstoff-Lachgas-Luftgemisch verwendet. Zur Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes erhielten alle Tiere eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit Ringer-Lactat. Die Beatmung erfolgte maschinell.

Zur Analgesie wurde intraoperativ Piritramid (Dipidolor, Janssen-Cilag GmbH, Neuss,

Germany) in einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG i.v. und nach Ausleitung Carprofen (Rimadyl, Pfitzer Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany) in einer Dosierung von 4,5 mg/kg KG p.o. appliziert. Zur Vermeidung des postoperativen Wundschmerzes wurde Carprofen in einer Dosierung von 4,5 mg/kg KG/d bis zu 7 Tagen per os weiter verabreicht. Eine postoperative Antibiose erfolgte mit Clindamycin (Clerobe, Pharmacia Tiergesundheit, Erlangen, Germany) in einer Dosierung von 11 mg/kg KG für 3 Tage.

## **2.4 Versuchsablauf und operatives Vorgehen**

Der Versuchsablauf lässt sich in 5 Phasen einteilen:

1. Zahnentfernung
2. Erste Wundheilungsphase
3. Implantation
4. Zweite Wundheilungsphase
5. Versuchsende

### **Zahnentfernung**

Bei allen Hunden wurden in Intubationsnarkose die zweiten, dritten und vierten Prämolaren (p2, p3, p4) sowie die ersten und zweiten Molaren (m1, m2) nach vertikaler Separation entfernt. Auf eine Osteotomie und eine Verletzung der bukkalen Alveolarwand wurde, soweit möglich, verzichtet. Der Verschluss der Wunden erfolgte mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl, Resorba GmbH, Norderstedt, Germany).

Zur Minimierung von postoperativen Komplikationen erhielten die Tiere im Anschluss an die Zahnentfernung ausschließlich weiche Nahrung, um die Wundheilung so wenig wie möglich zu beeinträchtigen.

### **Erste Wundheilungsphase**

Die Dauer der ersten Wundheilungsphase betrug 2 Monate.

### **Implantation**

Die Implantation fand nach vollständiger Wundheilung in Intubationsnarkose statt. Zum Einbringen der Implantate wurde eine leicht nach bukkal versetzte crestale Schnittführung gewählt. Nach Darstellung des Kieferkammes erfolgte zunächst die übliche oralchirurgische Präparation des Implantatbettes. Anschließend wurde die Präparation dahingehend modifiziert, dass der obere Anteil des Implantatbettes 2 mm breiter als der eigentliche Implantatdurchmesser gewählt wurde (Abb. 3). Dadurch entstand ein künstlicher Spaltraum von radiär 1 mm, der für die Beurteilung der ggf. unterschiedlichen Osseointegration und Distanzosteogenese der unterschiedlichen Oberflächen von entscheidender Bedeutung war. Es wurden jeweils 6 Implantate pro Seite eingebracht. Um ein Einwachsen von Bindegewebe zu verhindern, wurde das Implantatbett nach Insertion der Implantate mit einer Kollagenmembran überdeckt (BioGide Membran, Geistlich, Wollhusen, Schweiz) [37]. Im Anschluss erfolgte ein speicheldichter Verschluss mittels Rückstichnähten und resorbierbaren Nahtmaterial (Vicryl, Norderstedt, Germany).

Bei dem chirurgischen Vorgehen in dieser Studie handelte es sich um ein schon von anderen Autoren durchgeführtes und etabliertes Verfahren. Sowohl die Einbringung der Implantate als

auch das Prozedere nach Tötung der Tiere, die histologische Aufarbeitung und histomorphometrische Datenerfassung sind im Wesentlichen durch Botticelli beschrieben worden und führten zu verwertbaren Ergebnissen [50].

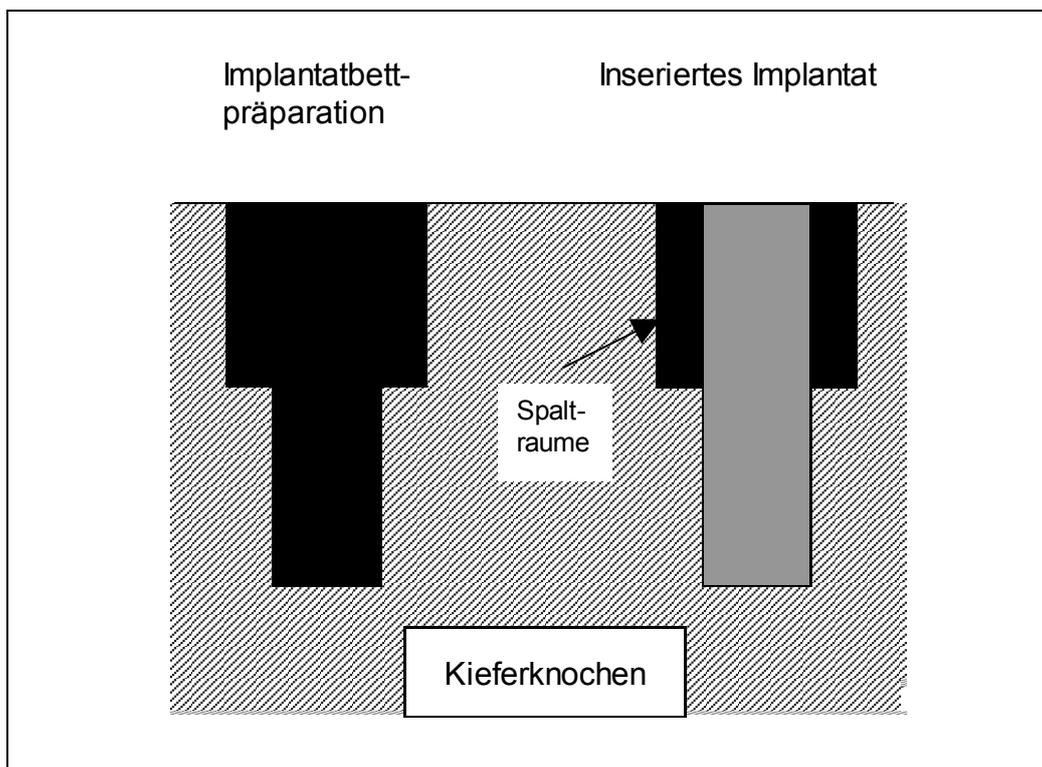


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Implantatbettes und des inserierten Implantates

### Zweite Wundheilungsphase

Im Anschluss an die Implantation folgte die zweite Wundheilungsphase, die je nach Gruppenzugehörigkeit der Hunde unterschiedlich lang war. Die Zeiträume der einzelnen Gruppen lagen bei 7, 14, 28 oder 56 Tagen.

### Versuchsende

Zum Versuchsende am 7., 14., 28. oder 56. Tag nach Implantation wurde die Euthanasie der entsprechenden Hunde mit einer Überdosis an Barbituraten (Pentobarbital 200 mg/kg KG i.v.) durchgeführt. Zuvor wurden über einen intravenösen Katheter 50000 IE Heparin appliziert.

Dadurch wurde die postmortale Blutgerinnung gehemmt, so dass ein unmittelbarer postmortaler Austausch des cranialen Blutes durch Formalinlösung möglich war. Im nächsten Schritt wurde die A. carotis communis beidseits freipräpariert und ein Katheter intravasal appliziert. Über diesen Zugang wurde der Kopf des Tieres mit 1000 ml einer 4%-igen Formalinlösung fixiert.

Nach Fixierung des Gewebes wurde der Unterkiefer exartikuliert und der Knochen derart mit einer Bandsäge geteilt, dass in jedem entstandenen Block ein Implantat vollständig von Knochen umgeben war. Die zugehörige Schleimhaut wurde belassen und die einzelnen Knochenblöcke für weitere 7 Tage in Formalin fixiert.

## **2.5 Histologische Auswertung**

Die einzelnen Knochenblöcke wurden im Anschluss an die Fixierung einer nicht-dekalzifizierenden Hartgewebseinbettung in einem Methacrylatkunststoff nach Donath zugeführt (Technovit 7200 VLC, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany) [38]. Die Entwässerung fand in aufsteigender Alkoholreihe statt. Die Knochenblöcke wurden der Implantatachse entsprechend ausgerichtet und in 200 µm dicke Feinschnitte geteilt. Für die Feinschnitte wurde eine diamantierte Säge (Exakt Apparatebau, Norderstedt, Germany) verwendet. Im Anschluss erfolgte die Einbettung in Acrylzement (Technovit 7210 VLC, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany) und die Reduktion der Schnittdicke auf Feinschliffe von jeweils ca. 40 µm Dicke [38]. Diese Schliffe wurden nach Ätzung und Dehydrierung mit 20% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 10% Ameisensäure mit Toluidinblau gefärbt und mit Technovit 7210 eingedeckelt. Die Vermessung erfolgte unter einem Durchlichtmikroskop (BX50, Olympus, Hamburg, Germany) bei einer Vergrößerung von 12,5x, 40x und 100x in Verbindung mit einem Videoaufsatz (SIS Color View3, Soft Imaging System GmbH, Münster, Germany) und einer

speziellen Software (SIS analySIS Auto Software 3.2, Soft Imaging System GmbH, Münster, Germany).

Neben der allgemeinen Auswertung und Beurteilung der Gewebehistologie wurden der Anteil von neu gebildeten Knochen (KB A-D) im Spaltraum und die Bone-Implant-Contact-Rate (BIC

A-D), also die direkte Anlagerung von neugebildeten Knochen an die jeweilige Implantatoberfläche, histomorphometrisch evaluiert. Als weitere Parameter wurden der vertikale Knochenabbau (VA) als Distanz zwischen ursprünglicher und neu eingestellter histologischer Knochenhöhe, die maximale Höhe des neugebildeten Knochen an der Implantatoberfläche

(crestalster BIC-Punkt, BIC defekt) und

die BIC-Rate am Implantatschaft im apikalen Anteil unterhalb des circulären Defektes bestimmt (BIC apikal) (Abb. 4). Bis auf den letztgenannten Parameter wurden die jeweils beiden Implantatseiten als statistisch unabhängige Einheiten betrachtet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (SPSS 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Als statistische Tests kamen ANOVA mit Bonferroni-Korrektur, Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test zum Einsatz. Bei der ANOVA neutralisiert die Bonferroni-Korrektur die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen.

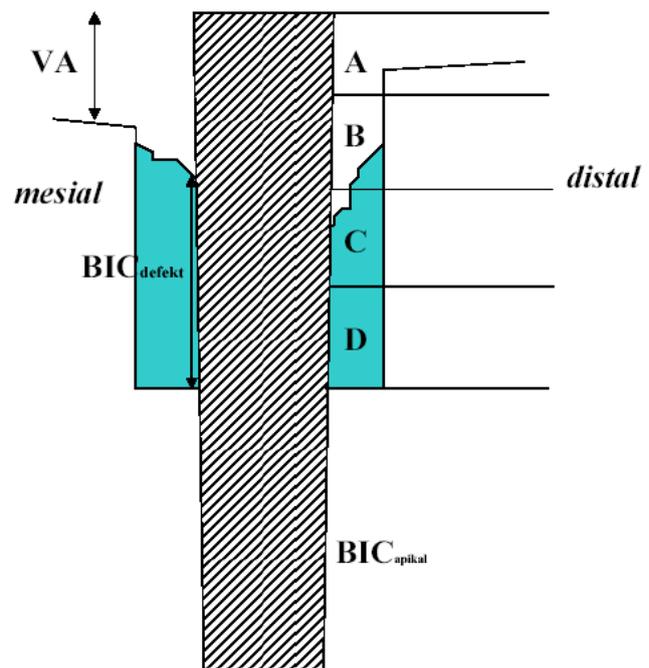


Abbildung 4: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Auswertungsparameter

Sie kam im ersten Schritt der statistischen Auswertung zur Geltung, in der alle Gruppen untereinander einer multiplen Auswertungsprozedur unterzogen wurden. Im zweiten Schritt erfolgte eine nichtparametrische Subgruppenanalyse zwischen jeweils zwei Gruppen mittels Whitney-U-Test und Wilcoxon-Rangsummen-Test. Als Signifikanzlevel wurden  $P < 0,05$  als signifikant,  $P < 0,01$  als hoch- und  $P < 0,001$  als höchstsignifikant definiert.





### 3. Ergebnisse

Während der gesamten Heilungsphase trat bei keinem der Hunde eine Infektion oder Wundheilungsstörung auf. Alle Hunde befanden sich während der gesamten Versuchsdauer in guter körperlicher Verfassung. Insgesamt konnten 95 der 96 inserierten Implantate histomorphometrisch ausgewertet werden.

#### 3.1 Vertikaler Knochenabbau

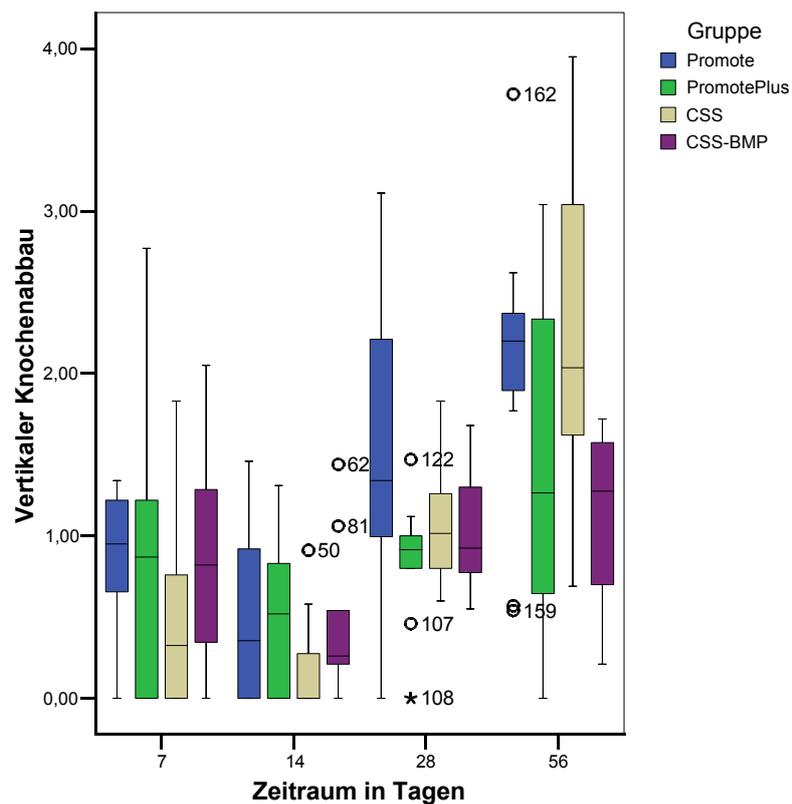


Abbildung 5: Vertikaler Knochenabbau in der Box-Plot-Darstellung

Beim vertikalen Knochenabbau (VA) (siehe Abb. 5) zeigte sich nach 28 Tagen ein signifikanter Unterschied. Die Gruppe Promote hatte im Gegensatz zu PromotePlus einen signifikant größeren vertikalen Knochenabbau ( $p < 0,05$ , ANOVA). Nach 56 Tagen war dieser Effekt nicht

mehr nachzuweisen. Es zeigte sich dann ein signifikant geringerer vertikaler Knochenabbau von CSS-BMP gegenüber CSS ( $p < 0,05$ , ANOVA). Zudem war ein Vorteil von CSS-BMP zu Promote erkennbar, der allerdings nicht statistisch signifikant war. In den Mittelwerten waren nach 56 Tagen für CSS-BMP deutliche niedrigere Werte erkennbar ( $1,12 \pm 0,53$  mm). Diese waren gegenüber den anderen Gruppen jedoch ebenfalls nicht signifikant (Tab. 5).

Tabelle 5: Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für den vertikalen Knochenabbau

		Zeitraum in Tagen											
		7			14			28			56		
Gruppe		Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Promote	Vertikaler Knochenabbau	12	,84	,44	12	,53	,57	12	1,59	,94	12	2,05	,89
Promote Plus	Vertikaler Knochenabbau	12	,84	,84	12	,53	,47	12	,85	,39	12	1,52	1,02
CSS	Vertikaler Knochenabbau	12	,54	,67	12	,18	,30	11	1,08	,36	12	2,24	,99
CSS-BMP	Vertikaler Knochenabbau	12	,84	,64	11	,46	,49	12	1,02	,34	14	1,12	,53

### 3.2 BIC-Höhe im Defekt

Bei der Auswertung der BIC-Höhe im Defekt, also dem crestalsten Bone-to-Implant-Contact, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Es schien sich allerdings nach 28 Tagen ein Vorteil von CSS-BMP gegenüber den anderen Gruppen abzuzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt war der Mittelwert für CSS-BMP deutlich größer ( $1,96 \pm 1,28$ ). Dieser Trend war nach 56 Tagen nicht mehr zu erkennen. Die Mittelwerte hatten sich angeglichen. Lediglich der Mittelwert von Promote war noch deutlich niedriger als die übrigen Mittelwerte ( $1,35 \pm 0,42$  mm) (siehe Tab. 6).

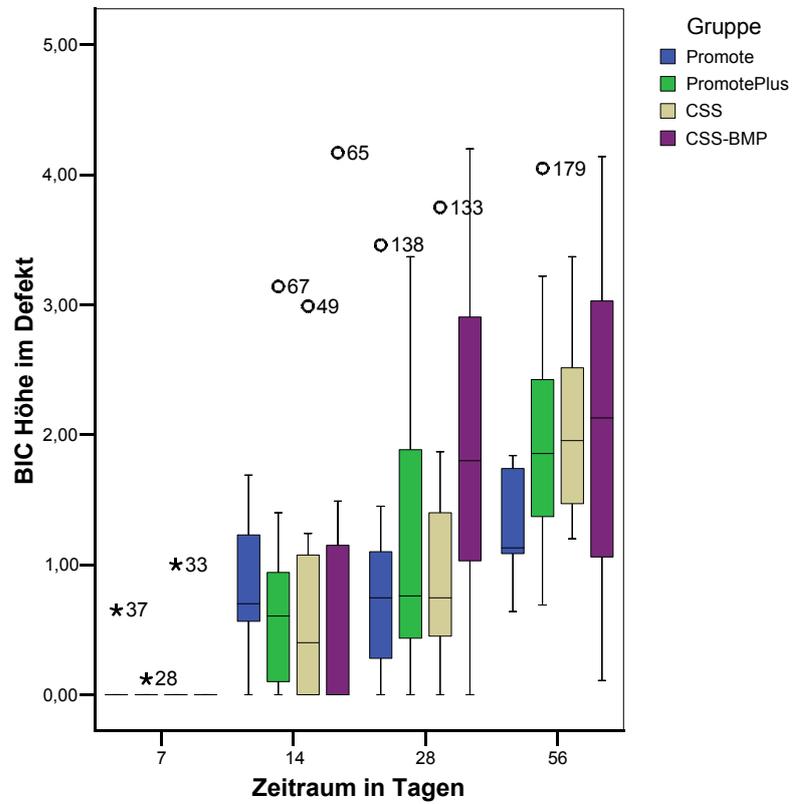


Abbildung 6: BIC Höhe im Defekt in der Box-Plot-Darstellung. Nach 7 Tagen lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC Höhe im Defekt

		Zeitraum in Tagen											
		7			14			28			56		
Gruppe		Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Promote	BIC Höhe im Defekt	12	,06	,20	12	,84	,53	12	,90	,92	12	1,35	,42
Promote Plus	BIC Höhe im Defekt	12	,01	,04	12	,74	,87	12	1,18	1,07	12	2,00	,94
CSS	BIC Höhe im Defekt	12	,09	,30	12	,68	,86	11	1,06	1,11	12	2,04	,66
CSS-BMP	BIC Höhe im Defekt	12	,00	,00	11	,78	1,33	12	1,96	1,28	14	1,96	1,22

### 3.3 BIC apikal

Nach 7 Tagen war ein leichter Vorteil für die Gruppe CSS-BMP zu erkennen. Dieser Trend war allerdings nach 14, 28 und 56 Tagen nicht mehr vorhanden. Vielmehr zeigte sich ein signifikant niedrigerer BIC ( $p < 0,05$ , ANOVA) für die Gruppe CSS-BMP nach 28 und 56 Tagen. Die apikale direkte Knochenanlagerung war nach 28 Tagen bei PromotePlus und CSS signifikant größer als bei CSS-BMP ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ , ANOVA). Zu CSS war der Unterschied sogar hochsignifikant. Zwischen den beiden Gruppen bestand keine Signifikanz. Nach 56 Tagen war die apikale Anlagerung von Knochen bei CSS-BMP immer noch signifikant schlechter als bei PromotePlus ( $p < 0,05$ , ANOVA). Siehe auch Abb. 7 und Tab. 7.

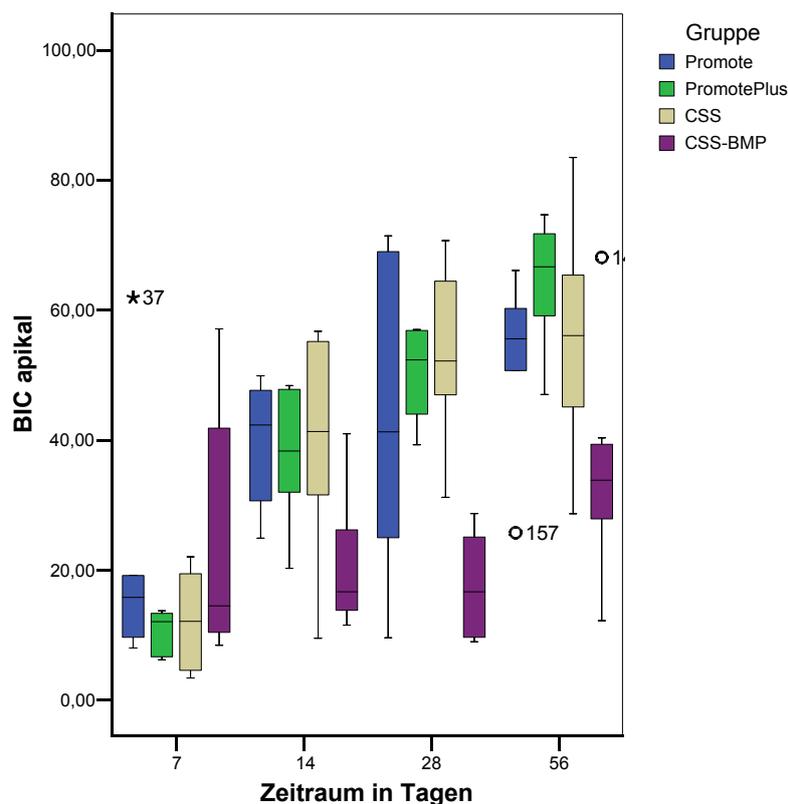


Abbildung 7: BIC apikal in der Box-Plot-Darstellung. Für CSS-BMP ist die verringerte Anlagerung von Knochen an das Implantat nach 14, 28 und 56 Tagen deutlich zu erkennen.

Weitere signifikante Unterschiede lagen nicht vor. Auch zwischen den einzelnen Entnahmezeitpunkten in der Gruppe CSS-BMP bestand hinsichtlich des BIC keine Signifikanz.

Tabelle 7: Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC apikal

		Zeitraum in Tagen											
		7			14			28			56		
Gruppe		Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Promote	BIC apikal	12	21,73	20,17	12	39,63	10,05	12	42,92	24,23	12	52,33	14,15
Promote Plus	BIC apikal	12	10,69	3,43	12	37,52	10,55	12	50,31	7,53	12	64,31	10,15
CSS	BIC apikal	12	12,28	7,54	12	39,28	18,01	11	53,09	15,45	12	55,81	18,52
CSS-BMP	BIC apikal	12	24,47	20,16	11	21,84	12,06	12	17,62	8,00	14	35,52	17,21

### 3.4 Knochenbildung innerhalb des Defektes

Schon nach 7 Tagen schien sich in Abbildung 8 ein leichter Vorteil der Gruppe CSS-BMP für KB B herauszustellen. Dieser visuelle Aspekt ließ sich statistisch allerdings nicht bestätigen (siehe Tab. 8).

Nach 14 Tagen war ein leichter Vorteil von CSS-BMP im mittleren Anteil zu erkennen.

Allerdings lag auch hier keine Signifikanz vor. Deutlicher wurde dieser Trend nach 28 Tagen, wo CSS-BMP in den Arealen KB B - D deutlich höhere Mittelwerte als in den anderen Gruppen aufwies (siehe Tab. 8 und Abb. 9). Dabei war die Knochenneubildung von CSS-BMP im Areal KB B gegenüber Promote hochsignifikant ( $p < 0,01$ , ANOVA) besser. Im Areal KB C war CSS-BMP gegenüber Promote ebenfalls hochsignifikant ( $p < 0,01$ , ANOVA) besser.

Außerdem lag in KB C ein signifikanter Unterschied in der Knochenneubildung bei PromotePlus und CSS gegenüber Promote vor ( $p < 0,05$ , ANOVA). Im Areal KB D ließ sich nach 28 Tagen keine Signifikanz nachweisen. CSS-BMP war hier mit  $p = 0,062$  im Vergleich zu Promote knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05. Nach 56 Tagen war CSS-BMP gegenüber Promote im Areal KB B hochsignifikant ( $p < 0,01$ , ANOVA) und in KB C signifikant ( $p < 0,05$ , ANOVA) besser.

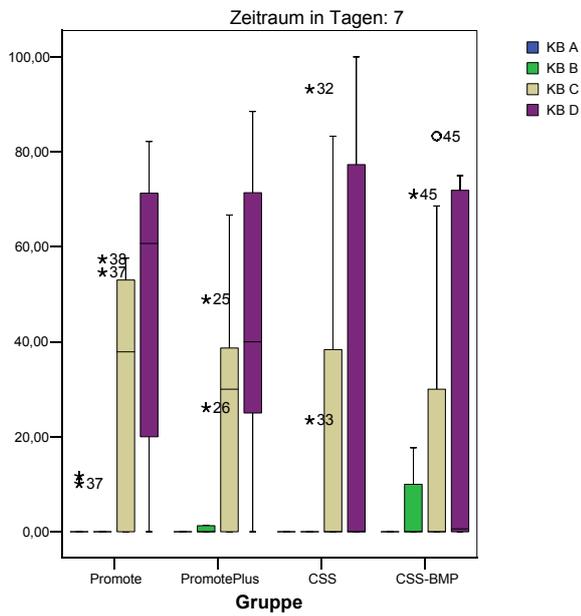


Abbildung 8: Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 7 Tagen

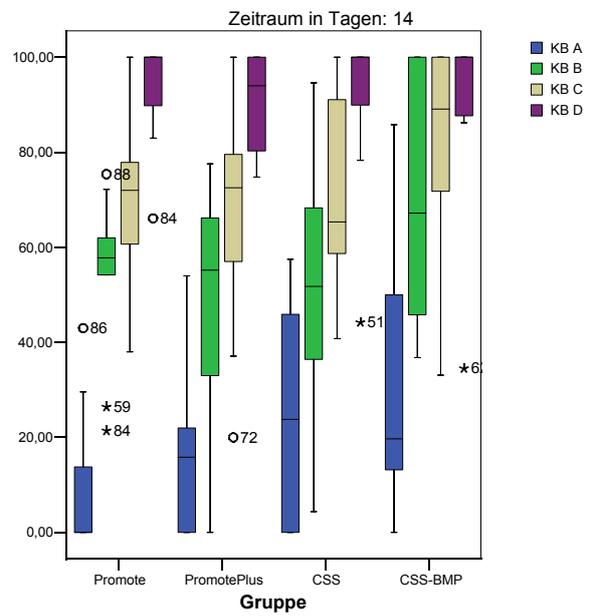


Abbildung 9: Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 14 Tagen

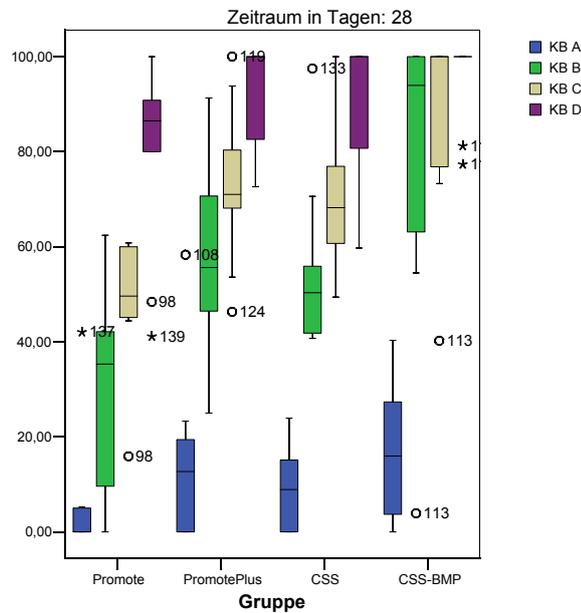


Abbildung 10: Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 28 Tagen

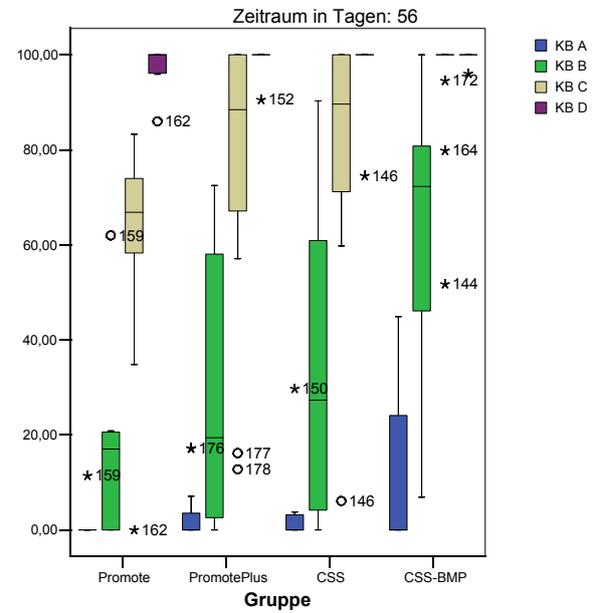


Abbildung 11: Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 56 Tagen

Die Knochenneubildung war für PromotePlus und CSS in KB B signifikant schlechter als für CSS-BMP ( $p < 0,05$ , ANOVA). Für PromotePlus war dieser Unterschied beinahe signifikant ( $p = 0,011$ , ANOVA). Insgesamt bestand bei der Knochenneubildung ein Vorteil für die Gruppe CSS-BMP.

Tabelle 8: Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für KB A-D

		Zeitraum in Tagen											
		7			14			28			56		
Gruppe		Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Promote	KB A	12	1,98	4,42	12	9,60	16,15	12	5,89	13,71	12	1,14	3,60
	KB B	12	10,18	22,66	12	53,62	18,40	12	28,40	23,27	12	16,02	18,56
	KB C	12	29,65	25,23	12	69,11	17,32	12	49,03	14,32	12	59,15	24,73
	KB D	12	47,68	32,85	12	92,20	11,61	12	79,86	21,04	12	97,61	4,40
Promote Plus	KB A	12	,00	,00	12	15,22	16,09	12	14,08	17,14	12	3,45	6,71
	KB B	12	7,63	16,64	12	46,89	26,64	12	57,63	20,23	12	28,42	27,56
	KB C	12	25,85	25,46	12	66,12	21,62	12	73,12	15,58	12	76,67	31,56
	KB D	12	43,49	31,09	12	90,37	10,59	12	91,67	10,63	12	99,21	2,74
CSS	KB A	12	,00	,00	12	23,56	23,35	11	9,11	8,66	12	3,67	9,26
	KB B	12	10,61	28,28	12	50,49	24,83	11	55,14	18,70	12	32,30	30,39
	KB C	12	20,73	32,14	12	70,71	20,65	11	72,59	17,65	12	80,23	29,26
	KB D	12	34,76	45,23	12	91,87	16,59	11	90,52	15,20	12	97,45	8,06
CSS-BMP	KB A	12	,00	,00	11	31,11	27,63	12	16,58	14,03	14	10,34	16,85
	KB B	12	9,87	22,31	11	69,33	24,90	12	79,98	29,46	14	64,87	29,96
	KB C	12	19,60	31,45	11	81,80	23,04	12	88,22	18,52	14	94,31	13,99
	KB D	12	23,09	35,09	11	89,87	20,28	12	96,54	8,12	14	99,69	1,11

### 3.5 Bone-to-Implant-Kontakt im Defekt

Der Vorteil, der sich unter 3.4 für CSS-BMP abzuzeichnen schien, ließ sich in den BIC-Werten teilweise bestätigen. Nach 7 und 14 Tagen war kein statistischer Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu erkennen. Nach 28 Tagen zeichneten sich Vorteile für PromotePlus und CSS in BIC D gegenüber Promote und CSS-BMP ab. Die Knochenanlagerung an das Implantat war hier bei PromotePlus signifikant größer als bei CSS-BMP ( $p < 0,05$ , ANOVA). Für CSS-BMP war aber ein Vorteil in der Knochenanlagerung in BIC B zu erkennen (siehe Abb. 12 - 15). Nach 56 Tagen hatten sich die Mittelwerte für BIC D in allen Gruppen

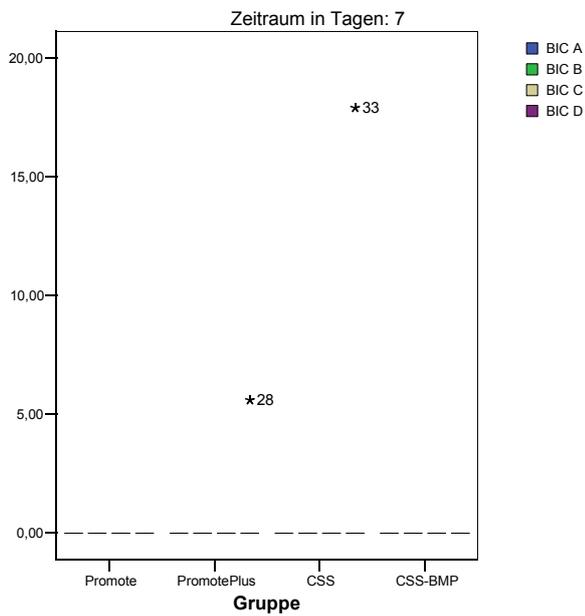


Abbildung 12: Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 7 Tagen

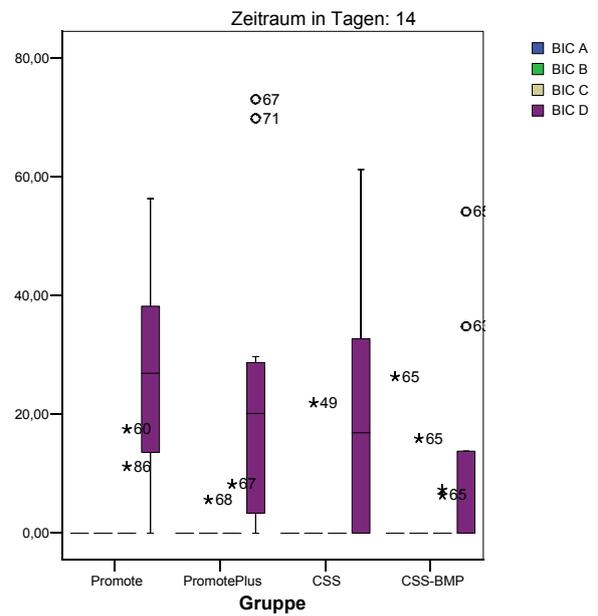


Abbildung 13: Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 14 Tagen

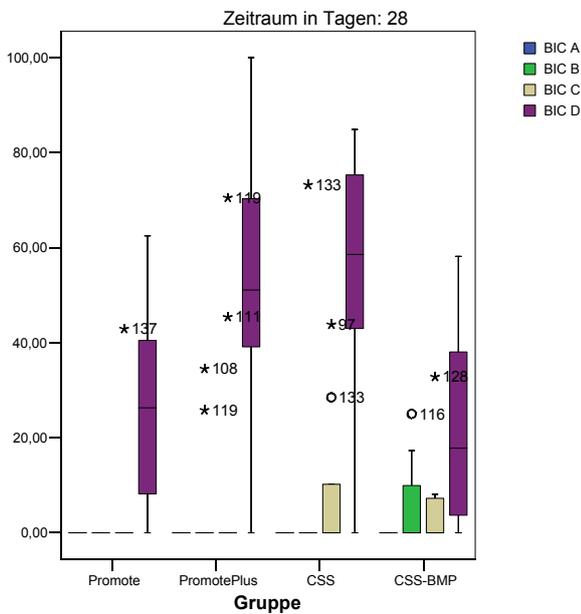


Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 28 Tagen. Für BIC B in der Gruppe CSS-BMP läßt sich ein Vorteil erkennen.

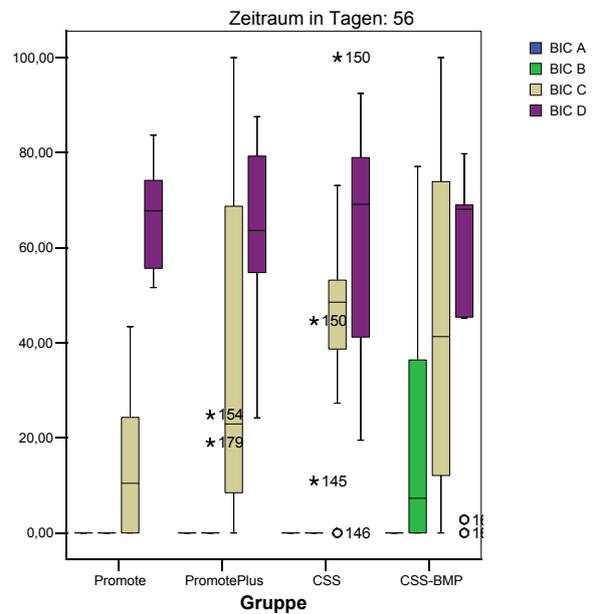


Abbildung 15: Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 56 Tagen. Der Vorteil für CSS-BMP in BIC B ist hier noch deutlicher zu erkennen.

angeglichen. Es lag nun kein signifikanter Unterschied mehr vor. CSS-BMP hatte nach 56 Tagen allerdings hochsignifikant mehr Knochen in BIC B angelagert als Promote ( $p = 0,01$ , ANOVA). In der Summe war nach 56 Tagen eine geringfügig bessere Anlagerung von Knochen an die Implantatoberfläche für die Gruppe CSS-BMP erkennbar (Tab. 9).

Tabelle 9: Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC A-D

		Zeitraum in Tagen											
		7			14			28			56		
Gruppe		Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
Promote	BIC A	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00
	BIC B	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00
	BIC C	12	,00	,00	12	3,19	6,52	12	4,77	14,30	12	14,78	16,85
	BIC D	12	,00	,00	12	28,23	19,71	12	28,07	22,26	12	66,69	11,14
Promote Plus	BIC A	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00	12	,00	,00
	BIC B	12	,00	,00	12	,47	1,62	12	5,48	12,35	12	3,65	8,61
	BIC C	12	,00	,00	12	,68	2,37	12	10,54	24,10	12	37,28	35,64
	BIC D	12	,56	1,77	12	23,54	25,16	12	52,67	27,37	12	63,63	18,04
CSS	BIC A	12	,00	,00	12	,00	,00	11	,00	,00	12	,00	,00
	BIC B	12	,00	,00	12	1,83	6,32	11	8,13	24,40	12	5,55	14,14
	BIC C	12	,00	,00	12	,00	,00	11	9,17	16,12	12	48,21	26,44
	BIC D	12	1,63	5,40	12	19,18	19,90	11	51,51	32,34	12	59,36	25,71
CSS-BMP	BIC A	12	,00	,00	11	2,63	8,32	12	,00	,00	14	,00	,00
	BIC B	12	,00	,00	11	1,59	5,03	12	5,18	8,68	14	20,61	26,84
	BIC C	12	,00	,00	11	1,37	2,90	12	4,62	9,49	14	46,36	38,24
	BIC D	12	,00	,00	11	11,64	18,74	12	22,19	19,82	14	53,81	26,72

### **3.6 Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen**

Im Einzelvergleich wurden die Gruppen Promote vs. PromotePlus, Promote vs. CSS, Promote vs. CSS-BMP, PromotePlus vs. CSS, PromotePlus vs. CSS-BMP und CSS vs. CSS-BMP mittels nicht-parametrischer Testverfahren (Mann-Whitney-Test) verglichen.

#### **Promote vs. PromotePlus**

Nach 28 Tagen bestand ein signifikanter Unterschied im vertikalen Knochenabbau zugunsten PromotePlus ( $p < 0,05$ ). Ebenfalls lagen signifikante Unterschiede für PromotePlus in KB B und BIC D vor ( $p < 0,05$ ). In KB C war der Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

Nach 56 Tagen bestand ein signifikanter Unterschied für PromotePlus für BIC Höhe im Defekt ( $p < 0,05$ ). Für KB C lag ein signifikanter Unterschied vor ( $p < 0,05$ ). Für die Knochenneubildung im periimplantären Defekt ist ein eindeutiger Vorteil der Gruppe PromotePlus zu erkennen. (Tab. 10)

#### **Promote vs. CSS**

Für die nichtparametrischen Einzeltests lagen hier signifikante Unterschiede für KB B und KB C nach 28 Tagen und BIC Höhe im Defekt, KB C und BIC C nach 56 Tagen jeweils zugunsten von CSS vor ( $p < 0,05$ ). Für KB C nach 28 Tagen und BIC C nach 56 Tagen waren die Unterschiede sogar hochsignifikant ( $p < 0,01$ ). Tendenziell war eine bessere Osseointegration und de novo Knochenbildung der Gruppe CSS anzunehmen (Tab. 11).

Tabelle 10: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und PromotePlus. Signifikante Werte sind mit einem (\*) versehen.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	47,500	55,000	9,000	45,000	51,500	51,000	50,000	55,000	55,000	55,000	49,500
	Wilcoxon-W	102,500	110,000	30,000	100,000	117,500	106,000	105,000	110,000	110,000	110,000	115,500
	Z	-,530	,000	-1,441	-1,382	-,330	-,290	-,355	,000	,000	,000	-1,049
	Signifikanz	,605	1,000	,180	,512	,809	,809	,756	1,000	1,000	1,000	,705
14	Mann-Whitney-U	58,000	48,500	17,000	38,000	51,000	51,500	47,000	54,000	49,500	45,500	43,500
	Wilcoxon-W	136,000	126,500	38,000	83,000	129,000	129,500	125,000	132,000	94,500	123,500	121,500
	Z	-,134	-1,080	-,160	-1,203	-,213	-,178	-,537	,000	-,866	-,992	-,749
	Signifikanz	,923	,288	,937	,277	,862	,862	,651	1,000	,754	,554	,464
28	Mann-Whitney-U	23,500	65,000	14,000	32,000	17,000	9,000	34,000	49,500	40,500	45,000	23,000
	Wilcoxon-W	78,500	143,000	35,000	77,000	62,000	54,000	79,000	115,500	85,500	90,000	68,000
	Z	-2,219	-,405	-,641	-1,394	-2,470	-3,077	-1,217	,000	-1,312	-,550	-2,016
	Signifikanz	,0248*	,713	,589	,201	,012*	,001*	,261	1,000	,503	,766	,046
56	Mann-Whitney-U	48,500	33,000	8,000	50,500	48,500	27,000	42,000	60,000	50,000	37,000	54,000
	Wilcoxon-W	126,500	99,000	29,000	105,500	103,500	82,000	97,000	138,000	105,000	92,000	132,000
	Z	-1,078	-2,031	-1,601	-,931	-,766	-2,182	-1,616	,000	-1,321	-1,541	-,396
	Signifikanz	,288	,044*	,132	,539	,456	,030*	,254	1,000	,539	,140	,722

Tabelle 11: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und CSS. Signifikante Werte sind mit einem (\*) versehen.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	35,000	60,000	14,000	49,500	60,500	48,000	49,000	60,500	60,500	60,500	55,000
	Wilcoxon-W	90,000	126,000	35,000	115,500	126,500	114,000	115,000	126,500	126,500	126,500	121,000
	Z	-1,418	-,066	-,641	-1,447	,000	-,877	-,783	,000	,000	,000	-1,000
	Signifikanz	,173	1,000	,589	,478	1,000	,438	,478	1,000	1,000	1,000	,748
14	Mann-Whitney-U	36,500	47,000	15,000	34,000	50,000	52,500	49,000	54,000	49,500	42,000	42,000
	Wilcoxon-W	114,500	125,000	36,000	79,000	128,000	130,500	94,000	132,000	94,500	120,000	120,000
	Z	-1,627	-1,175	-,480	-1,504	-,284	-,107	-,407	,000	-,866	-1,673	-,858
	Signifikanz	,123	,260	,699	,169	,808	,917	,754	1,000	,754	,422	,422
28	Mann-Whitney-U	33,000	58,000	11,000	27,500	15,000	10,000	26,000	40,500	36,000	32,000	21,000
	Wilcoxon-W	88,000	136,000	32,000	72,500	60,000	55,000	71,000	85,500	81,000	77,000	66,000
	Z	-1,549	-,132	-,730	-1,201	-2,253	-2,695	-1,340	,000	-1,000	-1,031	-1,731
	Signifikanz	,132	,923	,537	,258	,024*	,006*	,222	1,000	,730	,489	,094
56	Mann-Whitney-U	53,000	27,000	17,000	40,500	36,000	19,000	37,000	50,000	40,000	11,500	47,000
	Wilcoxon-W	119,000	93,000	38,000	95,500	91,000	74,000	92,000	105,000	95,000	66,500	102,000
	Z	-,141	-2,400	-,160	-1,027	-1,067	-2,347	-1,292	,000	-1,451	-2,949	-,227
	Signifikanz	,918	,016*	,937	,481	,315	,019*	,353	1,000	,481	,002*	,853

### **Promote vs. CSS-BMP**

Für den Entnahmezeitpunkt nach 7 Tagen lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Nach 14 Tagen lag ein signifikanter Unterschied für CSS-BMP in KB A vor ( $p < 0,05$ ). Nach 28 Tagen bestanden signifikante Differenzen in BIC Höhe im Defekt und KB D ( $p < 0,05$ ), hochsignifikante Differenzen lagen bei KB B und KB C vor ( $p < 0,01$ ). Dieser Trend setzt sich für KB B und KB C nach 56 Tagen fort. Hier bestand weiterhin ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ), ebenso im vertikalen Knochenabbau ( $p < 0,01$ ). Weitere Signifikanzen waren nach 56 Tagen in BIC B ( $p < 0,05$ ) vorhanden. Bei BIC apikal war kein signifikanter Unterschied zwischen CSS-BMP und der Gruppe Promote zu erkennen. In der Summe ließ sich somit eine eindeutig bessere Osseointegration und Knochenneubildung für CSS-BMP gegenüber Promote festhalten (Tab. 12).

### **PromotePlus vs. CSS**

Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 13).

Tabelle 12: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (\*) versehen.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	64,000	50,000	18,000	45,000	49,500	43,000	37,500	55,000	55,000	55,000	55,000
	Wilcoxon-W	142,000	105,000	39,000	100,000	115,500	98,000	92,500	110,000	110,000	110,000	110,000
	Z	-,123	-,953	,000	-1,382	-,518	-,894	-1,267	,000	,000	,000	,000
	Signifikanz	,928	,756	1,000	,512	,705	,426	,223	1,000	1,000	1,000	1,000
14	Mann-Whitney-U	44,500	38,500	4,000	19,000	28,000	27,000	44,000	40,500	40,500	42,000	21,000
	Wilcoxon-W	99,500	93,500	19,000	64,000	73,000	72,000	89,000	85,500	85,500	97,000	76,000
	Z	-,041	-1,184	-2,008	-2,177	-1,390	-1,483	-,091	-,949	-,949	-,343	-2,010
	Signifikanz	,968	,251	,052	,035*	,182	,156	,968	,720	,720	,842	,053
28	Mann-Whitney-U	36,000	35,000	7,000	28,500	10,000	8,000	23,000	54,000	36,000	44,000	46,000
	Wilcoxon-W	114,000	113,000	28,000	73,500	55,000	53,000	68,000	132,000	81,000	89,000	124,000
	Z	-1,846	-2,139	-1,761	-1,864	-3,164	-3,330	-2,441	,000	-1,866	-,951	-,572
	Signifikanz	,069	,033*	,093	,069	,001*	,000*	,028*	1,000	,219	,508	,602
56	Mann-Whitney-U	19,000	52,000	10,000	49,500	10,000	9,000	44,000	65,000	25,000	34,500	44,000
	Wilcoxon-W	97,000	118,000	38,000	104,500	65,000	64,000	99,000	156,000	80,000	89,500	135,000
	Z	-2,894	-1,369	-1,571	-1,331	-3,415	-3,624	-1,804	,000	-2,917	-1,933	-1,303
	Signifikanz	,003*	,183	,138	,343	,000*	,000*	,208	1,000	,012*	,057	,208

Tabelle 13: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen PromotePlus und CSS. Signifikante Werte lagen hier nicht vor.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	38,000	55,000	18,000	55,000	49,500	46,000	45,000	55,000	55,000	55,000	55,000
	Wilcoxon-W	93,000	121,000	39,000	121,000	115,500	112,000	111,000	121,000	121,000	121,000	121,000
	Z	-,927	,000	,000	,000	-,518	-,685	-,725	,000	,000	,000	,000
	Signifikanz	,393	1,000	1,000	1,000	,705	,557	,512	1,000	1,000	1,000	1,000
14	Mann-Whitney-U	43,000	68,000	15,000	57,500	69,000	69,500	58,000	72,000	71,500	66,000	66,000
	Wilcoxon-W	121,000	146,000	36,000	135,500	147,000	147,500	136,000	150,000	149,500	144,000	144,000
	Z	-1,761	-,234	-,480	-,853	-,173	-,145	-,902	,000	-,060	-1,000	-,351
	Signifikanz	,101	,843	,699	,410	,887	,887	,443	1,000	,977	,755	,755
28	Mann-Whitney-U	37,000	57,500	13,000	44,000	46,000	46,000	47,000	49,500	47,000	45,000	47,000
	Wilcoxon-W	92,000	112,500	34,000	89,000	91,000	91,000	113,000	94,500	92,000	111,000	113,000
	Z	-,983	-,165	-,365	-,427	-,266	-,266	-,214	,000	-,306	-,449	-,190
	Signifikanz	,353	,872	,792	,710	,824	,824	,882	1,000	,882	,766	,882
56	Mann-Whitney-U	36,000	66,000	11,000	58,500	54,000	58,000	58,500	60,000	58,000	47,500	57,000
	Wilcoxon-W	114,000	144,000	32,000	136,500	132,000	136,000	113,500	115,000	136,000	125,500	112,000
	Z	-1,583	-,346	-1,121	-,126	-,398	-,134	-,198	,000	-,196	-,825	-,198
	Signifikanz	,123	,755	,310	,923	,722	,923	,923	1,000	,923	,418	,872

### **PromotePlus vs. CSS-BMP**

Nach 7 und 14 Tagen waren keine Unterschiede vorhanden. Nach 28 Tagen gab es einen hochsignifikanten Unterschied in BIC apikal für PromotePlus gegenüber CSS-BMP ( $p < 0,01$ ). Ebenso war ein signifikanter Unterschied in BIC D für PromotePlus erkennbar ( $p < 0,05$ ). Auf der anderen Seite war die Knochenneubildung für CSS-BMP in KB B und KB C signifikant besser ( $p < 0,05$ ). Nach 56 Tagen war der Unterschied in BIC apikal weiterhin signifikant ( $p < 0,05$ ). Der Unterschied zugunsten CSS-BMP in KB B war jetzt hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) und in KB C weiterhin signifikant ( $p < 0,05$ ). Außerdem war jetzt die Knochenanlagerung an das Implantat im Areal BIC B für CSS-BMP signifikant besser ( $p < 0,05$ ). Auch in den nichtparametrischen Einzeltests zeigte sich die signifikant geringere Anlagerung von Knochen bei CSS-BMP am Implantatschaft. Im Defektbereich schien aber eindeutig CSS-BMP gegenüber PromotePlus im Vorteil (Tab. 14).

### **CSS vs. CSS-BMP**

Unterschiede waren nach 7 und 14 Tagen nicht vorhanden. Nach 28 Tagen bestanden signifikante Unterschiede zugunsten CSS-BMP in BIC Höhe im Defekt, KB B und KB C ( $p < 0,05$ ). Ein hochsignifikantes Ergebnis lag nach 28 Tagen bei BIC apikal für CSS vor ( $p < 0,01$ ). Die Knochenanlagerung an BIC D war für CSS signifikant besser ( $p < 0,05$ ). Nach 56 Tagen zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis für CSS-BMP in KB B und KB C ( $p < 0,05$ ). Ein hochsignifikantes Ergebnis lag beim vertikalen Knochenabbau zugunsten CSS-BMP vor ( $p < 0,01$ ). Der Unterschied in BIC apikal zwischen CSS und CSS-BMP war hier nicht mehr signifikant. Es zeigten sich insgesamt bessere Werte in Bezug auf Osseointegration und Knochenneubildung für CSS-BMP (Tab. 15).

Tabelle 14: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen PromotePlus und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (\*) versehen.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	56,500	45,000	11,000	50,000	49,500	41,000	33,000	50,000	50,000	50,000	45,000
	Wilcoxon-W	111,500	100,000	32,000	105,000	104,500	96,000	88,000	105,000	105,000	105,000	100,000
	Z	-,232	-1,000	-1,121	,000	-,047	-,728	-1,314	,000	,000	,000	-1,000
	Signifikanz	,821	,739	,310	1,000	,97!	,529	,218	1,000	1,000	1,000	,739
14	Mann-Whitney-U	50,000	52,000	5,000	39,000	37,000	35,000	50,000	54,000	58,500	54,000	40,500
	Wilcoxon-W	95,000	107,000	20,000	117,000	115,000	113,000	128,000	132,000	136,500	132,000	95,500
	Z	-,288	-,546	-1,826	-1,393	-1,519	-1,658	-,720	-1,095	-,198	-,663	-1,332
	Signifikanz	,808	,628	,082	,180	,140	,107	,539	,722	,923	,722	,203
28	Mann-Whitney-U	52,000	41,500	,000	52,500	29,000	28,500	48,000	66,000	60,000	60,000	25,500
	Wilcoxon-W	107,000	119,500	21,000	118,500	95,000	94,500	114,000	144,000	126,000	126,000	103,500
	Z	-,528	-1,762	-2,882	-,843	-2,297	-2,357	-1,359	,000	-,478	-,478	-2,499
	Signifikanz	,62(	,078	,002*	,413	,023*	,019*	,288	1,000	,740	,740	,011*
56	Mann-Whitney-U	58,000	82,000	3,000	67,500	25,500	42,000	77,000	78,000	42,000	71,000	63,000
	Wilcoxon-W	136,000	187,000	31,000	145,500	103,500	120,000	155,000	169,000	120,000	149,000	154,000
	Z	-,808	-,103	-2,571	-,721	-2,859	-2,156	-,116	,000	-2,211	-,383	-,816
	Signifikanz	,443	,940	,008*	,574	,003*	,052	,979	1,000	,052	,728	,437

Tabelle 15: Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen CSS und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (\*) versehen.

Tag	Test	VA	Höhe Defekt	BIC apikal	KB A	KB B	KB C	KB D	BIC A	BIC B	BIC C	BIC D
7	Mann-Whitney-U	42,500	50,000	13,000	55,000	50,500	53,500	51,000	55,000	55,000	55,000	50,000
	Wilcoxon-W	97,500	105,000	34,000	110,000	116,500	119,500	106,000	110,000	110,000	110,000	105,000
	Z	-1,166	-,953	-,801	,000	-,424	-,121	-,305	,000	,000	,000	-,953
	Signifikanz	,254	,756	,485	1,000	,756	,918	,809	1,000	1,000	1,000	,756
14	Mann-Whitney-U	30,000	53,000	7,000	52,000	35,500	42,000	57,000	54,000	59,500	48,000	42,000
	Wilcoxon-W	108,000	108,000	22,000	130,000	113,500	120,000	112,000	132,000	137,500	126,000	97,000
	Z	-1,776	-,485	-1,461	-,531	-1,618	-1,206	-,229	-1,095	-,066	-1,586	-1,246
	Signifikanz	,095	,674	,177	,628	,107	,254	,872	,722	,974	,456	,254
28	Mann-Whitney-U	54,000	30,500	,000	38,000	19,000	27,000	43,000	54,000	44,000	50,000	25,000
	Wilcoxon-W	132,000	85,500	21,000	83,000	64,000	72,000	88,000	132,000	89,000	128,000	103,000
	Z	-,396	-1,948	-2,739	-1,151	-2,516	-1,998	-1,046	,000	-,951	-,339	-2,074
	Signifikanz	,722	,050*	,004*	,277	,012*	,058	,464	1,000	,508	,808	,041*
56	Mann-Whitney-U	17,000	82,000	9,000	60,500	28,000	35,000	63,000	65,000	38,000	64,500	59,000
	Wilcoxon-W	95,000	187,000	37,000	115,500	83,000	90,000	118,000	156,000	93,000	155,500	150,000
	Z	-2,836	-,103	-1,714	-,342	-2,296	-2,054	-,254	,000	-1,849	-,031	-,372
	Signifikanz	,003*	,940	,101	,784	,021*	,067	,927	1,000	,101	,976	,738



### 3.7 Histologie

Nach 7 Tagen waren im periimplantären Spalt erste Anzeichen einer Bildung von Geflechtknochen zu sehen. In Abb. 16 ist deutlich die Organisation von Bindegewebe mit darin stattfindender Bildung von Knochenanteilen zu sehen. Einen Übergang von Geflechtknochen zu Lamellenknochen ist in Abb. 17 zu erkennen. Hier ist ansatzweise die Bildung von Osteonen zu erkennen, die vor allem peripher im Bereich des Knochendefektes liegen. In den Abb. 16 und 17 wird außerdem die Distanzosteogenese ersichtlich, die einem Einwachsen des neuen Knochens von peripher nach zentral entspricht. Abb. 18 und 19 zeigen das Ausmaß der Osseointegration nach 14 Tagen. Im Gegensatz zu Abb. 16 und 17 hat hier bereits ein ausgedehnter Kontakt von Knochen an das Implantat stattgefunden. Erste Anzeichen eines lamellären Knochens sind auch hier zu erkennen. Auffallend sind große Markhöhlen, die von organisierten Bindegewebe ausgefüllt sind. Die Abb. 20 und 21 zeigen nach 28 Tagen sehr deutlich, dass eine Umwandlung von Geflechtknochen zu Lamellenknochen stattgefunden hat. Im periimplantären Spalt sind ausgedehnte Areale mit organisierten Osteonen zu erkennen, die häufig weite Markhöhlen umgeben. Teilweise ist der periimplantäre Spalt komplett von neugebildeten Knochen ausgefüllt. Es hat also eine komplette Distanzosteogenese stattgefunden, wie z.B. in Abb. 20, einem Implantat, welches mit rhBMP-2 beladen war. Nach 56 Tagen hat sich der Geflechtknochen komplett zu Lamellenknochen umorganisiert. Es hat eine weitere Verdichtung des Knochen stattgefunden. Der periimplantäre Spalt ist komplett von Knochen ausgefüllt. Teilweise ist eine Knochenanlagerung bis an die obere Implantatgrenze erfolgt (siehe Abb. 22 und 23). Insgesamt fand eine ausgeprägte Osseointegration statt, mit dem Ergebnis einer vollständigen Impaktion des Implantates innerhalb des neugebildeten Knochen. Dies lässt auf eine insgesamt sehr gute Stabilität schließen. Die einzelnen Phasen der Knochenbildung waren im Allgemeinen für alle Gruppen in dem gewählten Modell gut nachvollziehbar.





Abbildung 20: Dieses Implantat ist mit rhBMP-2 beladen. Deutlich ist gegenüber Abb. 21 zu erkennen, daß der periimplantäre Spalt komplett mit Knochen ausgefüllt ist. Die Organisation zu Osteonen ist zu erkennen. Vergr. 40X, CSS-BMP.

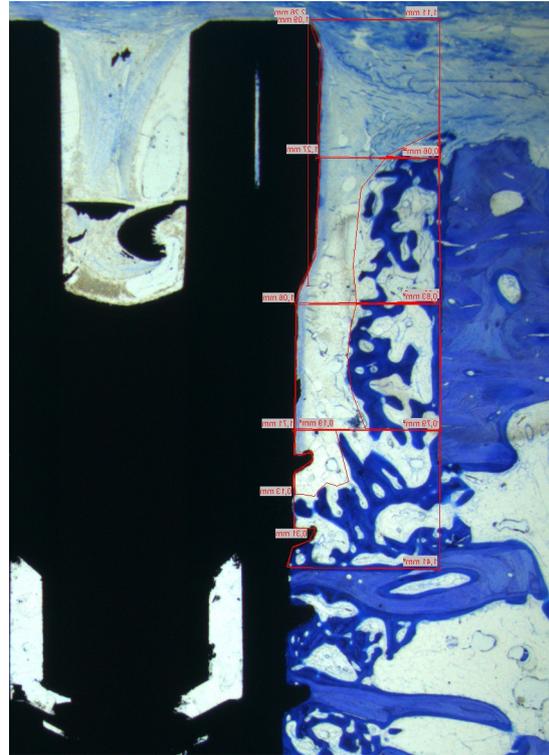


Abbildung 21: Nach 28 Tagen ist die Bildung von Lamellenknochen schon weit fortgeschritten. Die Distanzosteogenese ist basal schon beendet. Vergr. 40X, histomorphometrisches Bild von Promote.

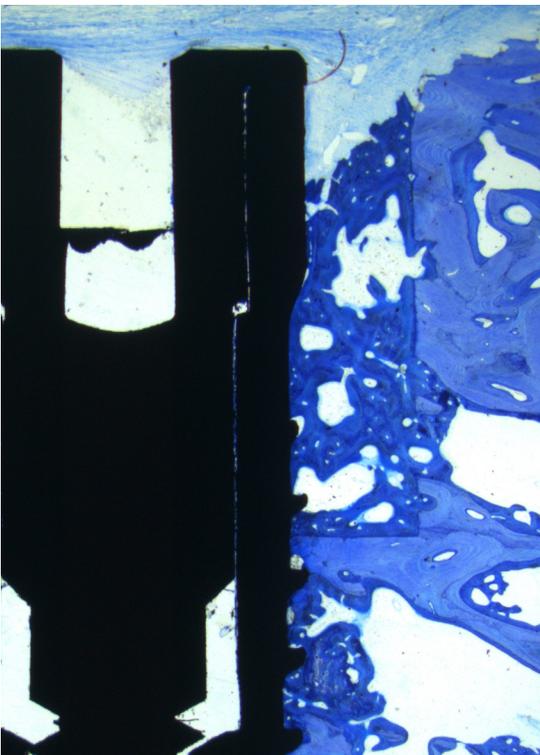


Abbildung 22: Nach 56 Tagen ist die vollständige Bildung zu Lamellenknochen abgeschlossen. Es liegt ein dichter Knochen vor. Ein ausgedehnter BIC ist vorhanden. Ein vertikaler Defekt ist nur minimal vorhanden. Vergr. 40X, CSS-BMP.

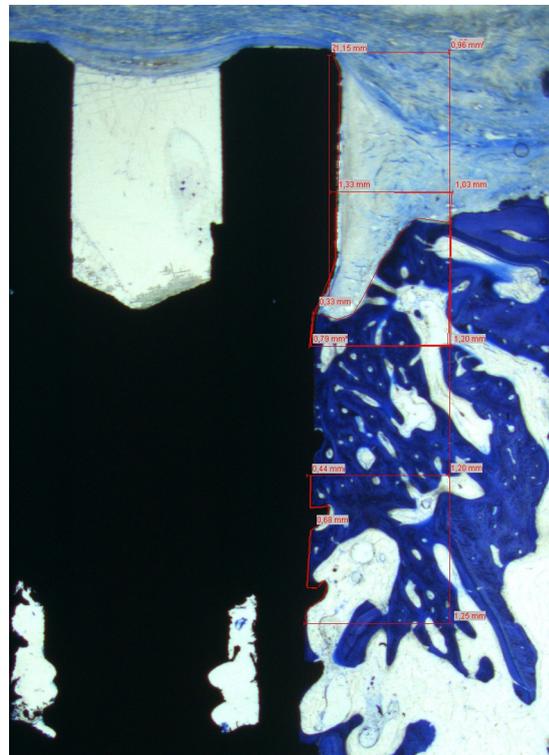


Abbildung 23: Hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie in Abb. 22. Es liegt eine abgeschlossene Organisation von Lamellenknochen vor. Das Implantat ist komplett von Knochen ummauert. Dies läßt auf eine sehr gute Stabilität schließen. Vergr. 40X, histomorphometrisches Bild von PromotePlus.



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Osseointegration und Knochenneubildung an zahnärztlichen Implantaten unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit verglichen. Dabei wurde Implantaten mit ultrahydrophiler Struktur besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Zur Herstellung der Ultrahydrophilizität diente ein anerkanntes und standardisiertes Verfahren, bei dem die Oberfläche mit Chromschwefelsäure (CSS) behandelt wird [1]. Der Kontaktwinkel, der ein Maß für die Hydrophilizität darstellt, wurde dabei auf sehr geringe Werte von  $0 - 8^\circ$  verringert [1]. Zusätzlich zur alleinigen Hydrophilizität wurde der Einfluss eines auf der Oberfläche aufgeladenen, osteoinduktiven Wachstumsfaktors (rhBMP-2) auf die Osseointegration und Knochenneubildung untersucht. Der Wachstumsfaktor wurde dafür durch ein zusätzliches chemisches Verfahren sekundär auf der ultrahydrophilen Oberfläche des Implantates immobilisiert [2, 3].

Die Untersuchung der Osseointegration von Implantaten ist ein vielfach angewendetes und etabliertes Verfahren [50, 51, 58 - 62, 67], in dem das Ausmaß der Osseointegration und Knochenneubildung als ein Maß für die Güte des Implantats anzusehen ist [70]. Marco et al. untersuchten die periimplantäre Osseogenese an dentalen Implantaten und stellten fest, dass eine ausgedehnte Osseointegration und Knochenneubildung im Bereich des gesetzten Implantates zu einer erhöhten Stabilität und in der Folge zu einer reduzierten Verlustrate führt [70]. In der ersten Phase der Einheilung war das Blutkoagel das erste Gewebe, welches in Kontakt mit der Implantatoberfläche stand. Es folgte eine Entzündungsreaktion, während der die Oberfläche des Implantates durch eine afibrilläre kalziforme Schicht, ähnlich der Lamina limitans, bedeckt wurde. Unter dieser Schicht waren schon am ersten Tag Präosteoblasten und Osteoblasten nachweisbar, die kollagene Fibrillen und Knochengewebe bildeten. Nach wenigen Tagen war eine Geflechtknochenstruktur mit großen Markhöhlen erkennbar. In den

Markhöhlen ließen sich zahlreiche Blutgefäße und mesenchymale Zellen nachweisen. Der neugebildete Knochen wuchs hierbei sowohl vom Defektrand in Richtung Implantatoberfläche (Distanzosteogenese), als auch in umgekehrter Richtung (Kontaktosteogenese). Dies führte am Implantat zu einem direkten Kontakt zwischen dem mineralisierten Knochengewebe und der Titanstruktur im Sinne eines bone-to-implant-Kontaktes (BIC). Dieser Effekt war bei Implantaten mit modifizierter, rauer Oberfläche (z.B. gestrahlte und säuregeätzte Oberfläche, SLA) stärker als bei Implantaten mit maschinell gedrehter Oberfläche [70]. Schwarz et al. untersuchten die frühe Einheilphase von Implantaten mit herkömmlichen SLA- und hydrophil modifizierten (modSLA-) Oberflächen (Straumann, Dental Implant System, Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) im Tierversuch [79]. Die Entnahmezeitpunkte waren 1, 4, 7 und 14 Tage. Der erste Tag war vorwiegend durch das Blutkoagulum charakterisiert, welches die verbliebenen Defekte ausfüllte. Immunhistochemische Analysen mit Transglutaminase II zeigten, dass die Neovaskularisation und damit die Organisation des Blutkoagels in den ersten 24 Stunden initiiert wurde. Am 4. Tag war das Blutkoagulum durch ein provisorisches Bindegewebe ersetzt. An den Implantaten mit modSLA-Oberfläche waren erste Anzeichen von Osteocalcin nachweisbar, einem Marker für Osteoblasten und Chondrozyten. Erste Anzeichen von Knochenformationen waren nach 7 Tagen in beiden Gruppen nachweisbar, sowohl in der Histologie in Form von trabekulären Geflechtknochen als auch in der immunhistochemischen Analyse. Nach 14 Tagen war für die modSLA-Implantate signifikant mehr Knochen nachzuweisen. Die BIC betrug hierbei für modSLA  $49,3 \pm 7,9\%$  im Gegensatz zu SLA mit  $29,42 \pm 7,9\%$  [79]. Die Ergebnisse von Schwarz et al. sind vergleichbar mit denen von Marco et al.. Es zeigt sich, dass die Einheilung von dentalen Implantaten über die Stabilisierung des Blutkoagels eingeleitet wird. Erste Anzeichen von neugebildeten Knochen sind bereits nach 7 Tagen histologisch nachweisbar. Diese Ergebnisse decken sich mit den eigenen

Untersuchungen. So war auch in unseren Präparaten zum ersten Entnahmezeitpunkt nach 7 Tagen bereits Geflechtknochen innerhalb des periimplantären Spaltes nachweisbar (siehe Abb. 16 und 17). Nach 14 Tagen waren, wie bei Marco et al. und Schwarz et al., erste Anzeichen von Lamellenknochen ersichtlich. Dieser zeigte eine direkte Knochenanlagerung an das Implantat (Abb. 18 und 19). Wie bei Marco et al. waren große Markhöhlen vorhanden. Auf den Abbildungen ist zudem deutlich zu erkennen, dass hier überwiegend eine Distanzosteogenese stattgefunden hat.

Bei der Beurteilung der Osseointegration wurden in anderen Studien die Bone-to-Implant-Contact-Rate und der Anteil an neugebildeten Geflecht- und Lamellenknochen untersucht [58, 60, 62, 64, 70]. Weitere Untersuchungskriterien waren beispielsweise der vertikale Knochenabbau, die Dichte der Knochenneubildung und das Ausmaß der Distanzosteogenese [50, 52, 60, 62, 70].

Die Untersuchung der Osseointegration von Implantaten mit auf der Oberfläche immobilisierten Wachstumsfaktoren stellte in der aktuellen Studie eine Besonderheit dar. In den bisherigen Untersuchungen mit Wachstumsfaktoren, insbesondere rhBMP-2, wurde dieser meist nicht an die Implantatoberfläche gekoppelt, sondern in einem zusätzlichen Arbeitsschritt in einen vorhandenen oder künstlich hergestellten knöchernen Defekt eingebracht. Teilweise war der Wachstumsfaktor dabei an Trägermaterialien wie Kollagenmembranen gekoppelt [11, 40, 64, 72]. Nur in einigen wenigen Studien wurden bisher immobilisierte Wachstumsfaktoren wie rhBMP-2 an Implantatoberflächen untersucht [61, 62].

Die vorliegende Studie wurde mit vier verschiedenen Implantattypen durchgeführt. Grundlage der Implantatoberfläche war stets die Promote Micro-Macro-Oberfläche der Firma Camlog (Camlog, Winsheim, Germany). Hierbei handelte es sich um eine gestrahlte und säuregeätzte Titanoberfläche, welche im Gegensatz zu herkömmlichen TPS (titan-plasma-sprayed)-

Oberflächen auf subtraktivem Wege erzeugt wird. Es wurden Standardimplantate der Makrostruktur ScrewLine verwendet, welche einen zirkulär polierten Halsbereich von 2 mm aufwiesen. Dieser dient vor allem der Verhinderung der Plaqueakkumulation, bewirkt jedoch auch eine schlechtere Knochenanlagerung in diesem Bereich. Der Implantattyp PromotePlus wurde daher als Modifikation des Promote-Implantates gleicher Makrostruktur eingeführt. Hierbei wird die Implantatschulter um zusätzliche 1,6 mm mit der Promote Micro-Macro-Oberfläche versehen. Somit beträgt die Höhe des polierten Halses nur 0,4 mm. Basis der CSS- und CSS-BMP-Implantate waren die herkömmlichen Promote-Implantate mit 2 mm Halspolitur.

Das chirurgische Vorgehen in Studien, die die Untersuchung der Osseointegration und de novo Knochenbildung zum Gegenstand hatten, ist weitestgehend standardisiert. So wurde in nahezu allen Fällen nach Präparation eines Mukoperiostlappen das Implantatlager angelegt und nach Einbringen der Implantate unter sterilen Kautelen ein speicheldichter Wundverschluss angelegt [51, 53, 58, 60]. In manchen Studien wurde auch ein transgingivales Einheilen bevorzugt [50]. In Fällen, in denen ein Knochendefekt vorlag, wurden zumeist resorbierbare Membranen eingebracht, um ein vorzeitiges Einwachsen epithelialen Gewebes zu verhindern [64, 72]. In dieser Studie wurden alle Knochendefekte nach Einbringen der Implantate unter sterilen Kautelen mit einer resorbierbaren nativen Kollagenmembran, Bio-Gide (BioGide Membran, Geistlich, Wollhusen, Schweiz), abgedeckt. So konnte ein Einwachsen von Bindegewebe in den künstlich herbeigeführten zirkulären Defekt verhindert werden.

Das Ziel dieser Studie, die beschleunigte Implantateinheilung durch ultrahydrophile Titanoberflächen, wurde anhand der folgenden Kriterien überprüft:

- vertikaler Knochenabbau
- crestalster Punkt des BIC innerhalb des Knochendefektes
- Knochenneubildung innerhalb des Defektes
- BIC-Rate im Knochendefekt
- BIC-Rate am Implantatschaft außerhalb des Knochendefektes

### **Vertikaler Knochenabbau**

Der vertikale Knochenabbau nach Implantation war an allen histologischen Präparaten nachweisbar. Es handelt sich hierbei um einen physiologischen Vorgang, der in allen nicht beanspruchten Regionen des Körpers auftreten kann und als Inaktivitätsatrophie bezeichnet wird. Nach einer Implantatinsertion am unbezahnten Kiefer tritt ein vertikaler Knochenabbau von bis zu 0,8 mm pro Jahr auf, sofern noch keine prothetische Suprakonstruktion eingegliedert wurde [45 - 48]. Zudem kann allein durch die chirurgischen Maßnahmen zur Implantatinsertion ein zusätzlicher Knochenverlust bis zu 0,5 mm eintreten [49], da nach der Präparation des Mukoperiostlappens die oberflächliche Knochenstruktur nicht mehr vom Periost ernährt wird. Weiterhin kann konstruktionsbedingt ein künstlich eingebrachtes Implantat nicht wie der natürliche Zahn die auftretenden Kaukräfte an im Kieferknochen verankerte Sharpey'sche Fasern weiterleiten. Von daher ist anzunehmen, dass auch bei regelrecht gesetzten Implantaten ein Knochenverlust auftritt. So wird der jährliche Knochenabbau bei Implantaten, die mit einer prothetischen Suprakonstruktion versehen sind, in der Literatur mit bis zu 0,2 mm pro Jahr angegeben [51, 52, 53].

Die in dieser Studie ermittelten Werte für den vertikalen Knochenabbau waren deutlich höher als die in der Literatur bekannten Werte. Der Grund hierfür war am ehesten der zusätzlich gesetzte periimplantäre Defekt von zirkulär 1 mm, der für die Beurteilung der Distanzosteogenese und Knochenneubildung notwendig war. Definitionsgemäß war kein Knochenkontakt zur Implantatschulter und dem Implantatschaft im Bereich des Defektes vorhanden. Unmittelbar nach der Implantatinsertion wurde der zirkuläre Defekt durch ein Blutkoagel ausgefüllt. Hierdurch wurde eine Entzündungsreaktion initiiert [70], so dass innerhalb von 24 Stunden die Organisation des Blutkoagels begann. Prä-Osteoblasten und Osteoblasten wurden aktiviert und bildeten im Rahmen einer Defektheilung Geflechtknochen innerhalb des Blutkoagels. Diese inflammatorische Antwort könnte einen deutlich beschleunigten Knochenabbau an der Grenze des periimplantären Defektes initiiert haben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Implantate submukös eingeheilt sind und somit eine physiologische Belastung ebenfalls nicht stattfand. Ein weiterer Grund für den erhöhten vertikalen Knochenabbau könnte die Verwendung der Kollagenmembran (BioGide Membran, Geistlich, Wollhusen, Schweiz) gewesen sein. Rothamel et al. fanden heraus, dass die Verwendung von biokompatiblen Membranen durchaus das Wachstum von PDL-Fibroblasten und osteoblastenähnlichen Zellen fördern können. Die absolute Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>) war im Vergleich zu auf Kulturscheiben (CD) ausgestrichenen Zellen aber signifikant geringer (CD  $434 \pm 76$  Zellen/mm<sup>3</sup> im Vergleich zu BioGide mit  $64 \pm 19$  Zellen/mm<sup>3</sup>) [84]. Durch die Verwendung der Kollagenmembran wurde zusätzlich die periostale Ernährung des Knochen vermindert, was in der Summe zu einer gesteigerten Resorption und damit zu dem erhöhten vertikalen Knochenabbau geführt haben kann.

Die teilweise signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ , ANOVA) beim vertikalen Knochenabbau in den parametrischen Testverfahren lassen nach 56 Tagen auf einen leichten Vorteil von

CSS-BMP gegenüber den anderen Gruppen schließen. Auch in den nicht-parametrischen Testverfahren (Whitney-U-Test) bestand nach 56 Tagen ein hochsignifikant besseres Ergebnis für CSS-BMP gegenüber Promote ( $2,05 \text{ mm} \pm 0,89 \text{ mm}$  vs.  $1,12 \text{ mm} \pm 0,53 \text{ mm}$ ,  $p < 0,01$ ) und CSS ( $1,12 \text{ mm} \pm 0,53$  vs.  $2,24 \text{ mm} \pm 0,99 \text{ mm}$ ,  $p < 0,01$ ). Der Grund für den geringeren vertikalen Knochenabbau in der Gruppe CSS-BMP könnte am ehesten durch den Wachstumsfaktor rhBMP-2 bedingt gewesen sein. Der Alveolarkamm stand wegen des zirkulären Defektes nicht in direkter Verbindung zum gesetzten Implantat. Da die Grundstruktur der Implantatoberfläche bei allen Implantaten gleich war und CSS-BMP selbst gegenüber CSS bessere Ergebnisse beim vertikalen Knochenabbau erreichte, muss am ehesten von einem knochenerhaltenden Effekt durch rhBMP-2 ausgegangen werden. Da durch die Immobilisierung von rhBMP-2 an die Implantatoberfläche der Wachstumsfaktor nur lokal wirksam ist [2 - 4], kann von einem positiven Effekt des BMP vor allem auf die Zellen im zirkulären Defekt und den angrenzenden Alveolarknochen ausgegangen werden. Jennissen spricht hier von einer chemotaktischen Stimulation, die in einer langsamen, kontrollierten und zielgerichteten Freisetzung von rhBMP-2 begründet liegt. Sie bedingt eine Triggerung von Progenitorzellen in der Peripherie [2]. Für die kontrollierte Abgabe von rhBMP-2 war eine hydrolysierbare kovalente Bindung notwendig. Zur nachfolgenden konstanten Stimulation der rhBMP-2-Rezeptoren diente ein Anteil stabiler kovalenter Bindungen auf der Implantatoberfläche (juxtakrine Stimulation) [2].

Für PromotePlus ließ sich nach 28 Tagen ein signifikanter Unterschied gegenüber Promote feststellen ( $p < 0,05$ , ANOVA). Nach 56 Tagen war ein leichter nicht signifikanter Vorteil für PromotePlus in den nicht-parametrischen Mittelwerten zu erkennen ( $2,05 \text{ mm} \pm 0,89 \text{ mm}$  vs.  $1,52 \text{ mm} \pm 1,02 \text{ mm}$ ,  $p = 0,288$ ). Eventuell kann hier der verminderte polierte Rand die

Stabilisierung des Blutkoagels begünstigt und dadurch zu einem verringerten vertikalen Knochenabbau geführt haben.

### **BIC Höhe im Defekt**

Für die BIC-Höhe im Defekt konnte schon in früheren Studien gezeigt werden, dass die Implantatoberfläche eine entscheidende Rolle für das Ausmaß der Anlagerung von Knochen spielt. Von Botticelli et al. wurde dies anhand des Vergleichs von Implantaten mit einer Standard- und einer modifizierten Oberfläche beschrieben [50]. Die modifizierten Implantate wiesen eine von der Firma Straumann entwickelte SLA-Oberfläche (Straumann, Dental Implant System, Institut Straumann AG, Basel, Schweiz) [54 - 58] auf, welche ebenso wie die Promote-Oberfläche, eine säure- und sandgestrahlte Oberfläche mit einer erhöhten Rauigkeit gegenüber den Standardimplantaten mit maschinell gedrehter oder additiver Titan-Plasma-Spray-Oberfläche darstellt. Als Standardimplantate dienten Botticelli maschinell gedrehte Oberflächen ohne Mikrostrukturierung.

Botticelli et al. legten einen künstlichen zirkulärer Defekt von 1 - 1,25 mm Breite und 5 mm Tiefe im coronaren Teil um das Implantat herum an und deckten den Defekt nach Insertion mit einer resorbierbaren Membran ab. Die histologische Aufbereitung der Proben war identisch mit der in dieser Arbeit angewandten Methode. Botticelli untersuchte jedoch sowohl das einzeitige ("non-submerged") als auch das zweizeitige ("submerged") chirurgische Vorgehen zur Implantatinsertion. Statistisch ergaben sich zwischen den beiden Vorgehensweisen keine Unterschiede.

In der vorliegenden Studie wurde das zweizeitige chirurgische Vorgehen gewählt, d.h. die Schleimhaut wurde über die Implantate gelegt und vernäht ("submerged"-Technik).

Der zweite Schritt wäre die chirurgische Freilegung der Implantate gewesen. Die transgingivale Einheilung („non-submerged“) wurde nicht untersucht.

Für die Gruppe CSS-BMP waren nach 28 Tagen Vorteile hinsichtlich der Höhe des neugebildeten Knochens in direktem Kontakt an das Implantat nachweisbar. So war z.B. die BIC Höhe im Defekt nach 28 Tagen für CSS-BMP gegenüber Promote und CSS signifikant besser ( $p < 0,05$ , ANOVA). Dies kann als eine bessere Einheilung in der frühen Phase der Osseointegration gegenüber den anderen Gruppen gewertet werden. Der Effekt war allerdings nach 56 Tagen nicht mehr ersichtlich. PromotePlus war gegenüber Promote nach 56 Tagen signifikant besser ( $p < 0,05$ , ANOVA, siehe auch Tabelle 10 in 3.6).

Insgesamt schien es durch rhBMP-2-Beladung zu einer schnelleren Distanzosteogenese innerhalb der ersten vier Wochen zu kommen. Dies könnte als eine initial verbesserte Einheilung gegenüber herkömmlichen Implantaten gewertet werden.

Die BIC innerhalb des Defektes lässt sich nicht direkt mit den Ergebnissen von Botticelli et al. vergleichen, da im Gegensatz zu unserem Design in dieser Studie die Knochenblöcke erst nach 4 Monaten Einheilzeit histologisch aufbereitet wurden. Außerdem wurden die Implantate im Gegensatz zu Botticelli et al. bei uns epicrestal gesetzt, so dass die Implantatschulter auf Kieferkammhöhe zum liegen kam. Tendenziell wurden ähnlich gute Werte erzielt, wenngleich in unserer Studie nach 56 Tagen für BIC Höhe im Defekt bessere Werte erreicht wurden als für die Standardimplantate (SLA) bei Botticelli et al. (siehe Tab. 16). Unter Vernachlässigung von BIC A, welches Anteile der polierten Implantatschulter enthielt, wurden ebenfalls vergleichbar gute BIC-Werte wie für die unmodifizierten Implantate nach 102 Tagen bei Botticelli et al. erreicht [50]. Die Werte der modifizierten Implantate mit SLA-Oberfläche für BIC und BIC Höhe im Defekt wurden nach 56 Tagen mit keinem unserer Implantate erreicht.

Unter der Berücksichtigung der annähernd doppelt so langen Einheildauer sind unsere Daten im Vergleich zu den Werten von Botticelli et al. dennoch als vergleichbar einzustufen (siehe Tab. 16).

Tabelle 16: Vergleich der ermittelten Werte für BIC und BIC Höhe im Defekt bei Botticelli et al. und unserer Studie. Standardabweichungen sind mit Klammern versehen. Die Daten unserer Studie für BIC sind aufgesplittet für die jeweiligen Areale wiedergegeben. BIC Höhe im Defekt in mm.

	Botticelli et al.		aktuelle Studie											
	SLA	Standard	Promote			PromotePlus			CSS			CSS-BMP		
			BIC D	BIC C	BIC B	BIC D	BIC C	BIC B	BIC D	BIC C	BIC B	BIC D	BIC C	BIC B
<b>BIC (%)</b>	64,3 (5,2)	46,8 (10,4)	66,69 (11,14)	14,78 (16,85)	-/-	63,63 (18,04)	37,28 (35,64)	3,65 (8,61)	59,36 (25,71)	48,21 (26,44)	5,55 (14,14)	53,81 (26,72)	46,36 (38,24)	20,61 (26,84)
<b>BIC Höhe im Defekt</b>	4,16 (0,37)	0,61 (0,52)	1,35 (0,42)			2,00 (0,94)			2,04 (0,66)			1,96 (1,22)		

Interessante Ergebnisse ergab eine Studie zur Defektheilung bei Implantaten von Akimoto et al. [76]. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu dieser Studie wird dadurch erleichtert, dass sowohl das chirurgische Vorgehen als auch die histologische Aufbereitung in weiten Teilen mit dem unserer Studie identisch sind. Akimoto et al. untersuchten die Defektheilung an Implantaten vom Typ Branemark (Nobel Biocare, Westmont, IL, USA) bei künstlich angelegten zirkulären Knochendefekten mit einer Breite von 0,4 mm, 1,0 mm und 1,4 mm. Parameter der Studie waren die klinische Knochendichte, die mikroskopische BIC im Bereich des Defektes und im apikalen Anteil der Implantate sowie die Distanz der oberen Grenze des Alveolarknochen bis zum ersten Knochenkontakt am Implantat im Defekt (was der Differenz des Parameters "BIC Höhe im Defekt" zur konstanten Defekttiefe von 5 mm entspricht). Akimoto et al. entfernten die Implantate nach einer Einheilzeit von 12 Wochen. In der Kontrolle ohne zirkulären Knochendefekt war eine BIC von  $38,8 \pm 9,8\%$  vorhanden. Mit zunehmender Weite des zirkulären Defektes nahm dieser Wert im koronaren Anteil signifikant ab (Defekt 0,4 mm  $\rightarrow 22,9 \pm 12,0\%$ , Defekt 1,0 mm  $\rightarrow 11,0 \pm 6,7\%$ , Defekt 1,4 mm  $\rightarrow 2,7 \pm 2,9\%$ ). Im apikalen Anteil ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Werte lagen dort in einem Bereich von  $35,2 \pm 13,6\%$  bis  $23,8 \pm 11,8\%$ . Die Distanz vom oberen Rand des

Alveolarknochens bis zum ersten Knochenkontakt am Implantat im Defekt vergrößerte sich ebenfalls mit Zunahme des zirkulären Defektes ( $0,9 \pm 0,4$  mm in der Kontrolle bis  $3,1 \pm 0,9$  mm bei einem zirkulären Defekt von 1,4 mm). In unserer Studie ergaben sich für die BIC-Rate im Defekt deutlich bessere Ergebnisse. So war z.B. für die Gruppe CSS-BMP nach 56 Tagen in BIC D  $53,81 \pm 26,72\%$ , in BIC C  $46,36 \pm 38,24\%$  und in BIC B  $20,61 \pm 20,84\%$  Knochenkontakt am Implantat nachweisbar (siehe auch Tab. 9). Dabei handelte es sich um vergleichbare Werte wie von Akimoto et al. in der Kontrollgruppe ermittelt, hier allerdings schon nach 56 Tagen und Vorliegen eines zirkulären Defektes von 1,0 mm im Vergleich zu 84 Tagen ohne zirkulären Defekt. Der Vergleich unserer Daten mit den Werten für einen zirkulären Knochendefekt von 1,0 mm ( $11,0 \pm 6,7\%$ ) zeigte erneut bessere Werte. Die apikalen Mittelwerte für BIC waren in der aktuellen Studie schon nach 56 Tagen durchweg höher als bei Akimoto et al. (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Vergleich der Werte unserer Studie mit denen von Akimoto et al.. Die BIC-Werte sind bei Akimoto et al. für die jeweilige Defektbreite separat angegeben. Werte unserer Studie sind in Tab. 9 zu finden. Beispielhafte Vergleichswerte sind im Text zu finden.. Die BIC Höhe im Defekt ist bei Akimoto et al. für die Defektweite von 1 mm angegeben.

	Akimoto (12 Wochen Einheilzeit)		aktuelle Studie (8 Wochen Einheilzeit)			
			Promote	PromotePlus	CSS	CSS-BMP
	Koronal	Apikal	Apikal			
<b>BIC apikal</b>			52,33 ± 14,15	64,31 ± 10,15	55,81 ± 18,52	35,52 ± 17,21
<b>Kontrolle</b>	38,8 ± 9,8	35,2 ± 13,6				
<b>Defekt 0,4 mm</b>	22,9 ± 12,0	29,5 ± 9,4				
<b>Defekt 1,0 mm</b>	11,0 ± 6,7	23,8 ± 11,8				
<b>Defekt 1,4 mm</b>	2,7 ± 2,9	26,7 ± 21,5				
<b>BIC Höhe im Defekt</b>	3,6 ± 0,9		1,35 ± 0,42	2,00 ± 0,94	2,04 ± 0,66	1,96 ± 1,22

Für BIC Höhe im Defekt ergaben sich dagegen deutlich schlechtere Werte (z.B.  $1,96 \pm 1,22$  mm für CSS-BMP gegenüber  $3,6 \pm 0,9$  mm bei Akimoto et al.) im Vergleich zu der Gruppe mit einem Defekt von 1,0 mm bei Akimoto et al. (siehe Tab. 17). Einer der Gründe für das schlechtere Abschneiden in diesem Punkt könnte die kürzere Einheilzeit von nur 56 Tagen

gewesen sein. Für diese These spricht, dass die BIC Höhe im Defekt zu jedem Entnahmezeitpunkt zugenommen hatte. Es konnte daher angenommen werden, dass in der aktuellen Studie nach 84 Tagen ähnliche Werte für BIC Höhe im Defekt wie bei Akimoto et al. erreicht worden wären. Insgesamt wurden in unserer Studie klar bessere Werte erzielt, insbesondere vor dem bereits erwähnten Hintergrund, dass die Einheilzeit um 4 Wochen kürzer gewesen war. Das Ausmaß der Osseointegration war demnach weitaus größer als bei den durch Akimoto et al. verwendeten Implantaten vom Typ Branemark (Nobel Biocare, Westmont, IL, USA). Ob die fehlende Membran bei Akimoto et al. die ermittelten Werte negativ beeinflusst hat, lässt sich abschließend nicht klären.

### **BIC-Rate im Defekt**

Beim Einbringen von Implantaten wird durch selbstschneidende Gewinde in der Regel eine erhebliche Primärstabilität erreicht. Dies wird als sogenanntes "press-fit" Verfahren bezeichnet, bedingt durch eine laterale Kompression spongiöser Knochenanteile in den äußeren Bereichen der Schraubenwindungen. Ein direkter BIC-Kontakt ist daher anfangs nur im Bereich der äußeren Gewindeanteile zu erwarten [67]. Im Zuge der Einheilung durch Knochenneubildung im Sinne einer Osseointegration wird eine Zunahme der BIC-Rate und damit konsekutiv der langfristigen Stabilität erwartet. Obwohl alle Implantate zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten klinisch fest waren, ließ sich die Zunahme der BIC-Rate im Defekt in der Gruppe CSS-BMP nicht in dem erhofften Ausmaß nachweisen. Der Mittelwert blieb zwischen den einzelnen Entnahmezeitpunkten relativ konstant und zeigte erst nach 56 Tagen eine positive Tendenz ( $35,52 \pm 17,21$  % vs.  $17,62 \pm 8,00$  % nach 28 Tagen). Sowohl in den parametrischen als auch in den nicht-parametrischen Auswertungen war CSS-BMP den anderen Gruppen in der apikalen Knochenanlagerung (BIC apikal) unterlegen (siehe 3.3 und 3.6), wengleich dieser Effekt im

Vorfeld nicht erwartet wurde. Hypothetisch sollte durch die Beschichtung der Implantatoberfläche mit Wachstumsfaktoren auch im Bereich des Implantatschaftes die Osseointegration und de novo Knochenbildung gefördert und damit eine bessere Stabilität und schnellere Einheilung erreicht werden. Einen Erklärungsansatz hierfür könnte die vorhandene Konzentration an immobilisierten rhBMP-2 liefern.

Wie in vorangegangenen Studien deutlich wurde, spielt die Konzentration an rhBMP-2 eine entscheidende Rolle bei der Osseointegration [2, 61, 62, 64]. Ein zusätzlicher wichtiger Faktor ist die Art und Weise der Applikation. Es muss unterschieden werden, ob z.B. rhBMP-2 in einen Defekt direkt appliziert wird oder ob es an einen Träger, wie etwa Kollagen, gebunden vorliegt. Eine andere Methodik ist die Immobilisierung von rhBMP-2 an die Implantatoberfläche selbst. Wikesjo et al. setzten im Hunderversuch supraalveoläre Defekte und brachten Implantate (mit konventioneller und modifizierter Oberfläche) in die crestal auf 5 mm erweiterten Implantatlager ein. Periimplantär wurde Kollagen in den Defekt eingelegt. Um das Ausmaß der gesteuerten Knochenregeneration (GBR) besser beurteilen zu können, wurden die Defekte mit einer Membran abgedeckt. Die Kontrollgruppe enthielt Kollagen ohne rhBMP-2, die andere Gruppe enthielt Kollagen mit rhBMP-2 in einer Konzentration von 0,2 mg/ml. Die Knochenregeneration nach 8 Wochen war in der Gruppe mit rhBMP-2 signifikant besser. Allerdings fiel auf, dass die BIC-Werte für diese Gruppe schlechter waren als in der Kontrollgruppe ( $6,4 \pm 1,4$  % bzw.  $9,6 \pm 7,5$  % für Standard und modifizierte Oberfläche vs.  $14,6 \pm 19,4$  % bzw.  $23,7 \pm 9,7$  % in der Kontrollgruppe). Wikesjo et al. schlussfolgerten dennoch, dass rhBMP-2 in Verbindung mit Kollagen zu einer signifikant verbesserten Knochenregeneration führen kann [64]. Auch in der aktuellen Studie waren die BIC-Werte in der Gruppe CSS-BMP denen der anderen Gruppe unterlegen. Da dies wie beschrieben auch bei anderen Methoden der BMP-Applikation aufzutreten scheint, ist hier am ehesten von einem

negativen Effekt auf die direkte Osseointegration durch rhBMP-2 auszugehen. Es ist nachgewiesen, dass hohe Dosen an rhBMP-2 eine Apoptose induzieren und somit eine hohe BIC-Rate verhindern können [61]. Dies kann bei unseren Untersuchungen eine Rolle gespielt haben. Im Gegensatz zu Wikesjo et al. immobilisierten Schliephake et al. rhBMP-2 in einer Konzentration von 6,4 µg/ml zusammen mit Kollagen auf einer Implantatoberfläche. In der Studie an 10 Hunden war nach 1 und 3 Monaten für die beschichteten Implantate (Kollagen und Kollagen/BMP) signifikant mehr neugebildeter Knochen als in der Vergleichsgruppe (konventionelle Implantate) nachweisbar. Nach 3 Monaten war auch die BIC für die Implantate mit Kollagen bzw. Kollagen/BMP signifikant größer. Der Zusatz von rhBMP-2 führte jedoch weder zu einer verbesserten BIC noch zu einer erhöhten Knochendichte im Vergleich zu Kollagen alleine. Die Autoren mutmaßten, dass die freigesetzte Menge an rhBMP-2 zu gering gewesen sein könnte, um die Osteoblasten zu aktivieren. Andererseits könnte jedoch auch die Interaktion von Osteoprogenitorzellen und immobilisierten BMP-Molekülen zu einer organischen Schicht auf der Implantatoberfläche geführt haben, die die weitere Interaktion von rhBMP-2 und Osteoprogenitorzellen verhindert hatte. Dieser organische Film wäre charakterisiert durch die Adsorption von Plasmaproteinen, extrazellulären Matrixproteinen und Blutzellen [62].

Des Weiteren führten Schliephake et al. die Schwierigkeit an, die für die jeweilige Indikation passende Dosis zu finden und dass die Komplexität von rhBMP-2 in vivo offenbar noch nicht vollständig verstanden zu sein scheint. Jennissen et al. weisen in einer Arbeit ebenfalls auf die Schwierigkeiten der optimalen Dosisfindung hin [2]. So waren die Ergebnisse mit typischen Trägerorganen wie Kollagen sehr unterschiedlich und die Dosen unterlagen einer hohen Variation. Teilweise wurde rhBMP-2 im Milligramm/ml-Bereich in den Studien untersucht. Jennissen et al. ermittelten Werte von 8-25 µg/ml für das optimale Verhalten von alkalischer

Phosphatase in MC3T3-E1-Zellen [2]. Lan et al. untersuchten an 8 Hasen die Osseointegration von 16 Implantaten (Gruppe A), die in eine Lösung von 1 mg/2 ml rhBMP-2 eingetaucht worden waren. Danach wurden die Implantate lyophilisiert und bei -20 °C gelagert. Die Kontrollgruppe umfasste ebenfalls 16 Implantate (Gruppe B) und wurde in der gleichen Art und Weise behandelt, wobei die Lösung allerdings kein rhBMP-2 enthielt. 4 und 8 Wochen nach Implantation wurde den Tieren ein immunhistochemischer Knochenmarker intravenös appliziert, um neu entstandenen Knochen später in der Histologie zeitabhängig identifizieren zu können. In der Auswertung nach 12 Wochen war für die Gruppe A signifikant mehr markierter Knochen nach 4 und 8 Wochen erkennbar [42]. Lan et al. schlussfolgerten ebenfalls, dass die optimale Dosis von Faktoren wie Gewebeart, Position und Trägersubstanz abhängig seien und weitere Studien zur Ermittlung der optimalen Dosis notwendig wären. In einer aktuellen Studie von Becker et al. wurde die Insertion von vier verschiedenen Implantatoberflächen im Hundeversuch untersucht. Es handelte sich dabei um den gleichen Implantattyp, der auch in unserer Studie Verwendung fand. Folgende Oberflächen waren Gegenstand der Studie:

- 6 Implantate mit Promote-Oberfläche (C)
- 6 Implantate mit CSS-Oberfläche (CSA)
- 6 Implantate mit nicht-kovalent gebundenen rhBMP-2 (BMP-A)
- 6 Implantate mit kovalent gebundenen rhBMP-2 (BMP-B)

Das chirurgische Vorgehen war identisch mit dem dieser Studie mit Ausnahme der zirkulären Defekte. Nach einer Einheilzeit von 4 Wochen wurden die BIC-Werte an den Implantaten histomorphometrisch bestimmt. Für BMP-B wurde der höchste Wert an BIC gemessen, gefolgt von BMP-A, CSA und C. Die Autoren schlussfolgerten, dass immobilisiertes rhBMP-2 an CSS-behandelten Implantatoberflächen konzentrationsabhängig zu einer stabileren und gesteuerten direkten Knochenanlagerung führt [61].

Die Schwierigkeiten in der Interpretation aktueller Studien zu rhBMP-2 liegen zum einen in der unterschiedlichen Auswahl der Trägermembran (z.B. Kollagen, Kalzium-Phosphat-Zement) und zum anderen in der gewählten Konzentration an rhBMP-2 [61]. So untersuchten Sigurdsson et al. im Tierversuch die Höhe der Knochenregeneration an periimplantären Defekten. Die Konzentration an rhBMP-2 betrug  $2 * 0,43$  mg/ml, in diesem Fall gebunden an eine Kollagenmembran. Nach 16 Wochen war zwar die Höhe der Knochenregeneration für die Gruppe mit rhBMP-2 deutlich größer, aber die Adaptation des Knochens an das Implantat (BIC) war auch in dieser Studie deutlich schlechter als in der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe hatte dennoch weniger Knochenhöhe regeneriert [56]. Die schlechteren BIC-Werte für die Gruppe mit rhBMP-2 sind auch mit unserer Studie vergleichbar (hier BIC A - D). Dagegen schien die Menge an neu gebildetem Knochen (KB A – D) wie bei Sigurdsson et al. für die Gruppe mit rhBMP-2 einen Vorteil aufzuweisen.

Howell et al. untersuchten die Fähigkeit der Knochenregeneration, indem sie rhBMP-2 in einer Konzentration von 0,43 mg/ml mit einem Kollagenträger in künstlich angelegte Defekte um Implantate im Kaninchenkiefer einbrachten. In der Kontrollgruppe wurde der Defekt ausschließlich mit einer e-PTFE-Membran (nicht resorbierbare expandierende Polytetrafluorethylen-Folie) abgedeckt [55]. Nach 4 und 12 Wochen wurden die BIC-Werte bestimmt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe, die mit rhBMP-2 behandelt wurde. Hunziker et al. untersuchten das Verhalten von rhBMP-2 an Implantaten, welches mittels unterschiedlicher Methoden aufgebracht wurde. Die osteokonduktiven Eigenschaften eines Implantates können entweder durch Anpassung der Oberfläche oder durch chemische Modifikation derselben durch Aufbringen eines Kalzium-Phosphat-Layers optimiert werden. Die osteoinduktive Eigenschaft kann nach Hunziker et al. dagegen nur durch ein osteogenetisches Agens, wie z.B. rhBMP-2 verbessert werden. In mehreren Studien verglichen

Hunziker et al. im Tierversuch unterschiedlich präparierte Scheiben aus Titan-Alloy. Favorisiert wird von Hunziker et al. eine mit Kalzium-Phosphat beschichtete Titanoberfläche, in deren dreidimensionales Gitter rhBMP-2 als osteogenetisches Agens inkorporiert wurde. In einer Studie von 2005 zeigte diese Kombination gegenüber den anderen Gruppen (nicht modifizierte Titanoberfläche, Kalzium-Phosphat beschichtete Oberfläche und Kalzium-Phosphat beschichtete Oberfläche mit oberflächlich adsorbierten rhBMP-2) signifikante Vorteile hinsichtlich periimplantärer Osteoinduktion [81]. Nach zwei Wochen war die erste Knochenbildung in der Experimentalgruppe (0,98 µg rhBMP-2 pro Scheibe) zu erkennen. Bis zur fünften Woche war eine kontinuierliche Zunahme vorhanden (5,8 mm<sup>3</sup> nach 2 Wochen, 10,3 mm<sup>3</sup> nach 5 Wochen). In den drei Kontrollgruppen war nach 5 Wochen keine Anlagerung von Knochengewebe an die Implantate zu erkennen. Diesen Effekt führten Hunziker et al. u.a. auf die kontinuierliche Abgabe von rhBMP-2 aus der dreidimensionalen Matrix der Kalzium-Phosphat-Schicht zurück. Nach 5 Wochen waren 60% des inkorporierten rhBMP-2 aus der Matrix in die Umgebung abgegeben worden. Dieser Effekt wurde in einer Studie von 2007 bestätigt, in der in insgesamt 16 Gruppen unterschiedliche Kombinationen einer Kalzium-Phosphat-Schicht und rhBMP-2 untersucht wurden. RhBMP-2 wurde hier alleine in der Kalzium-Phosphat-Schicht inkorporiert (in Konzentrationen von 0,56 - 1,70 µg/Implantat), der Schicht aufgelagert (in Konzentrationen von 1,0 - 7,5 µg/Implantat) oder beide Varianten miteinander kombiniert [82]. Es zeigte sich, dass die alleinige Inkorporation von rhBMP-2 die stärkste osteoinduktive Wirkung hatte. Die zusätzliche Applikation von adsorbierten rhBMP-2 zeigte eine hemmende Wirkung, die Hunziker et al. auf die initial hohe Freisetzung an osteoinduktiven Agens aus diesem Pool zurückführten. Dies könne zu einer Aktivierung von Osteoklasten und einer erhöhten Knochenresorption führen [82]. Hunziker et al. schlussfolgerten, dass die osteoinduktive Wirkung entscheidend durch rhBMP-2 und seine

Applikation gesteuert werden kann. Dieses Phänomen zeigte eine weitere Studie, in der durch die Verwendung von rhBMP-2 in inkorporierter oder adsorbierter Form auf Kalzium-Phosphat beschichteten Implantaten eine signifikant geringere osteoinduktive Wirkung erreicht wurde als bei Implantaten mit ordinärer Titanoberfläche [83]. Es wird deutlich, dass die Wirkungen von rhBMP-2 noch nicht vollständig verstanden sind. Insbesondere ist der Einfluss einer ektopten Wirkung von rhBMP-2 schwer zu beurteilen bzw. vorherzusagen. In unserer Studie ist ein positiver ektopter Einfluss durch rhBMP-2 im Bereich des periimplantären Defektes wahrscheinlich, was sich an den besseren Werten für KB A - D von CSS-BMP gegenüber CSS und auch Promote bzw. PromotePlus belegen lässt. Die Konzentration an rhBMP-2 von 1 µg/ml (bestätigt durch persönliche Mitteilung) ist vergleichbar mit derjenigen, die Hunziker verwendet hat. Dennoch läßt sich nicht abschließend beurteilen, ob die hier verwandte Konzentration eine submaximale oder schon eine supramaximale Osteoinduktion und damit eine Hemmung hervorgerufen hat.

Für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen einzelnen Studien kommen nach Becker et al. mehrere Erklärungen in Frage [61]. So seien die Kenntnisse über das Zusammenwirken von rhBMP-2 mit unterschiedlichen Trägersubstanzen noch nicht vollständig. Ebenso ist die optimale Methode zur Verwendung und Dosierung von rhBMP-2 noch nicht gefunden worden. Als Beleg dafür wurden die teilweise hohen (im mg/ml-Bereich) und sehr unterschiedlichen Konzentrationen an rhBMP-2 angeführt. Wichtig sei in diesem Zusammenhang auch, dass rhBMP-2 die Potenz hat eine Apoptose einzuleiten oder zu modulieren. In-vivo-Ergebnisse hatten zudem gezeigt, dass zu hohe Dosen an rhBMP-2 die Knochenformation inhibieren können [61]. Allgemeiner Konsens bestand jedoch über die grundsätzliche Fähigkeit von rhBMP-2, die periimplantäre Knochenregeneration und Osseointegration zu fördern.

Für PromotePlus ließ sich nach 28 Tagen ein signifikanter Vorteil gegenüber Promote zeigen ( $p < 0,05$ , ANOVA). In den Mittelwerten war nach 56 Tagen ein nicht mehr signifikanter Vorteil zu erkennen ( $37,28 \pm 35,64$  % vs.  $14,78 \pm 16,85$  %,  $p = 0,140$ ).

### **Knochenbildung innerhalb des Defektes**

In der Hypothese dieser Studie wurde eine verbesserte Knochenneubildung innerhalb des Defektes durch die Verwendung einer ultrahydrophil modifizierten Implantatoberfläche erwartet. Dies konnte bereits in zahlreichen anderen Studien gezeigt werden [50, 58, 59 - 61]. Zusätzlich sollte die Verbindung mit dem immobilisierten Wachstumsfaktor die Aktivierung von Osteoblasten und die damit verbundene Entstehung von de novo Knochen nochmals fördern.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen Promote- und CSS-Oberfläche waren vor allem interessant, einen ggf. vorliegenden Vorteil einer ultrahydrophilen Implantatoberfläche gegenüber herkömmlichen, hydrophoben Oberflächen hervorheben zu können. Hier zeigten sich tatsächlich teilweise hochsignifikante Unterschiede zugunsten der CSS-Implantate. Für den Bereich der Knochenneubildung ließ sich im direkten Vergleich ein eindeutiger Vorteil für solche Implantate nachweisen, deren Oberfläche mit CSS hydrophilisiert wurden. Schon nach 7 Tagen konnte zudem wie in Abb. 8 ersichtlich ein leichter Vorteil für CSS-BMP gegenüber den hydrophoben Implantaten bei der Knochenneubildung festgestellt werden. Dieser Eindruck setzte sich nach 14 Tagen fort und führte nach 28 und 56 Tagen zu einer signifikant höheren Rate an Knochenneubildung für CSS-BMP.

Der Vergleich der Implantate mit ultrahydrophiler Oberfläche (CSS und CSS-BMP) zeigte einen klaren Vorteil für die Gruppe CSS-BMP gegenüber der alleinigen CSS-Behandlung. Eine deutlich größere Menge an neugebildeten Knochen konnte für CSS-BMP gegenüber CSS nach

28 Tagen nachgewiesen werden. Hier war die Knochenbildung in KB B signifikant höher ( $79,98 \pm 29,46 \%$  vs.  $55,14 \pm 18,70 \%$ ,  $p < 0,05$ , Whitney-U-Test) und in KB C grenzwertig signifikant ( $88,22 \pm 18,52 \%$  vs.  $72,59 \pm 17,65 \%$ ,  $p = 0,58$ , Whitney-U-Test). Nach 56 Tagen bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied in KB B ( $64,87 \pm 29,96 \%$  vs.  $32,30 \pm 30,39 \%$ ,  $p < 0,05$ , Whitney-U-Test).

In früheren Studien konnte eindeutig gezeigt werden, dass bereits eine erhöhte Rauigkeit der Implantatoberfläche zu einer verbesserten Osseointegration führt [10, 44, 58, 68, 70]. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die vergrößerte Rauigkeit mit einer ausgeprägten Zunahme der Hydrophobizität einhergeht. Dennoch führt die verminderte Hydrophilie zu einer besseren Osseointegration. Bei den in dieser Studie verwendeten Implantaten wurde die Hydrophilie der Oberfläche durch die Behandlung mit CSS wiederhergestellt, während die Rauigkeit erhalten wurde. Die Ergebnisse einer besseren Osseointegration und Knochenneubildung gegenüber Standardimplantaten ist durch diese Eigenschaften erklärbar. Der zusätzliche Vorteil für die Gruppe CSS-BMP ist am ehesten auf die Zugabe von rhBMP-2 zurückzuführen, da die Immobilisierung von Wachstumsfaktoren die einzige zusätzliche Modifikation im Vergleich zu den CSS-Implantaten darstellte. Für PromotePlus ließen sich gegenüber Promote deutliche Vorteile herausstellen. Die signifikanten bzw. hochsignifikanten Vorteile für KB B bzw. KB C nach 28 und 56 Tagen (siehe Tab. 10 in 3.6) zeigten dies. Inwieweit dieser Vorteil auf den reduzierten polierten Rand zurückzuführen ist, lässt sich in unserer Untersuchung nicht eindeutig sagen. Ein positiver Effekt scheint aber vorhanden zu sein.

## **BIC im Defekt**

Der deutliche Vorteil der Knochenneubildung von Implantaten mit modifizierter Oberfläche durch CSS und CSS-BMP konnte leider nicht durch ebenfalls höhere BIC-Werte bestätigt werden. Es ließ sich kein eindeutiger Vorteil zugunsten einer speziellen Gruppe herausstellen. Die ersten Unterschiede nach 28 Tagen zeigten sogar einen Nachteil von CSS-BMP gegenüber PromotePlus, der sich jedoch nach 56 Tagen in einen Vorteil umkehrte. Zusammenfassend betrachtet zeigte sich ein ausgewogenes Bild aller vier Gruppen mit signifikanten Vorteilen für CSS-BMP gegenüber Promote und PromotePlus nach 56 Tagen.

Die ermittelten BIC-Werte waren in der Tendenz mit den Werten von Botticelli et al. vergleichbar (siehe Tab. 16), was unter der Berücksichtigung des kürzeren Beobachtungszeitraumes plausibel erscheint. Über die Zeit betrachtet war eine deutliche Zunahme der Mittelwerte für BIC aller Implantattypen zu erkennen (siehe Tab. 9). Insgesamt lag für die mit Chromschwefelsäure behandelten Implantate eine bessere Knochenanlagerung vor, mit leichten Vorteilen für CSS-BMP. Im direkten Vergleich zwischen CSS und CSS-BMP war aber keine signifikante Verbesserung durch die zusätzliche BMP-Beladung zu erkennen. Die Besonderheit unserer Studie war, dass ausschließlich Implantate mit mikrostrukturierter, (sandgestrahlter und säuregeätzter) Oberfläche Verwendung fanden. Auf Implantate mit gedrehter glatter Oberfläche ("turned surface") als Kontrollgruppe wurde verzichtet. Sowohl bei der Promote-Oberfläche als auch z.B. bei der SLA-Oberfläche handelt es sich um sogenannte Mikro-Makro-Oberflächen, deren klinische Überlegenheit gegenüber z.B. TPS- oder maschinengefrästen Oberflächen bereits in vielen Studien nachgewiesen wurde [68, 71, 73]. Diese modifizierten Oberflächen wiesen einen deutlichen Vorteil im Bereich der Osseointegration und Knochenneubildung gegenüber glatten Oberflächen auf [10, 44, 58, 68, 70]. Andere Studien, die den Einfluss einer modifizierten Implantatoberfläche auf die

Osseointegration untersuchten, verwendeten stets Standardimplantate in der Kontrollgruppe (siehe z.B. Botticelli et al. und Grassi et al.). In diesen Studien konnten daher deutlichere Unterschiede erwartet werden als in der aktuellen Studie, in der nur modifizierte Implantatoberflächen verwendet wurden. Vor diesem Hintergrund sind die erzielten Ergebnisse sicherlich als gut einzustufen, obwohl die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen teilweise nicht statistisch signifikant waren. Das Nichterreichen des Signifikanzniveaus könnte durch eine deutlich höhere Fallzahl sicherlich ausgeglichen werden, was jedoch einen erheblichen Mehraufwand bedeutet und im Sinne des Tierschutzgesetzes überdacht werden sollte. Für PromotePlus war nach 56 Tagen ein signifikanter Vorteil gegenüber Promote zu sehen ( $p < 0,05$ , ANOVA). Es ist hierbei allerdings nicht auszuschließen, dass dieses Ergebnis eher zufällig aufgrund der geringen Fallzahl zustande gekommen ist. In Anbetracht der doch deutlichen Vorteile von PromotePlus gegenüber Promote bei allen untersuchten Parametern ist auch davon auszugehen, dass durch den reduzierten polierten Rand insgesamt weniger Irritationen während der Einheilung auftreten und dadurch der Vorteil zu erklären wäre.

### **Schlussfolgerung**

In der aktuellen Studie wurden Implantate mit mikrostrukturierter Oberfläche (Promote und PromotePlus) mit Chromschwefelsäure ultrahydrophilisiert (CSS) und teilweise kovalent mit Wachstumsfaktoren beladen (CSS-BMP). Die Morphologie der Oberfläche der Gruppen CSS und CSS-BMP war in ihren hydrophilen Eigenschaften z.B. mit der SLActive-Oberfläche vergleichbar (Straumann, Dental Implant System, Institut Straumann AG, Basel, Schweiz). Wie auch bei den Gruppen CSS und CSS-BMP, wird die Hydrophilizität von SLActive erst in einem an die eigentliche Herstellung anschließenden Produktionsprozess erzielt. Vermutlich da ausschließlich mikrostrukturierte, in der Osseointegration ausgereifte Implantate miteinander

verglichen wurden, waren die ermittelten Unterschiede statistisch weniger deutlich als z.B. bei Botticelli et al. [50], in dessen Studie einfache, glatte Implantatoberflächen ("turned-surface") mit modifizierten (SLA) verglichen wurden. Dennoch konnte in der vorliegenden Studie ein Vorteil solcher Implantate, deren Oberfläche mit CSS und immobilisierten Wachstumsfaktoren behandelt wurden (CSS, CSS-BMP) gegenüber heutzutage üblichen Implantaten mit mikrostrukturierter Oberfläche (Promote, PromotePlus) aufgezeigt werden. Die vermehrte und frühere Osseointegration in Verbindung mit der verbesserten Distanzosteogenese in periimplantären Defekten könnte zu einem klinischen Vorteil vor allem für die Sofortimplantation führen. Die Ergebnisse lassen auch eine insgesamt verkürzte Einheildauer für ultrahydrophile Implantate möglich erscheinen. Für eine genauere Beurteilung dieser neuartigen Implantatoberflächen werden allerdings weitere Untersuchungen notwendig sein. Dies betrifft ebenso die möglichen Vorteile einer zusätzlich mit Wachstumsfaktoren (wie z.B. rhBMP-2) beladenen ultrahydrophilen Implantatoberfläche. Obwohl in den vorliegenden Ergebnissen schon ein Vorteil von CSS-BMP gegenüber CSS nachgewiesen werden konnte, sollte die Immobilisierung von Wachstumsfaktoren an Implantate und vor allem die Ermittlung der optimalen Dosierung von rhBMP-2 Gegenstand folgender Studien sein. Ein möglicher Vorteil von PromotePlus gegenüber dem Standardimplantat Promote ist nicht abschließend zu klären. Es scheint, wie oben beschrieben, dass der reduzierte polierte Rand die Einheilung begünstigt. Dieser Sachverhalt sollte aber, auch im Hinblick auf den Einfluss einer hierdurch begünstigten vermehrten crestalen Plaqueakkumulation, ebenfalls in weiteren Studien geklärt werden.



## 5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	A) Das Verhalten eines Wassertropfens auf einer Reintitan-Oberfläche. Der Kontaktwinkel ist relativ groß entsprechend der hydrophoben Eigenschaft von oxidiertem Titan. B) Die gleiche Oberfläche nach Chromschwefelsäurebehandlung: der Kontaktwinkel $\theta_2$ ist deutlich kleiner als $\theta_1$ . Unterhalb von $10^\circ$ Kontaktwinkel spricht man von Ultrahydrophilität .....	2
Abbildung 2:	Dreidimensionale Faltungstopologie des nativen rhBMP-2 Dimers [Scheufler et al., 1999].....	6
Abbildung 3:	Schematische Darstellung des Implantatbettes und des inserierten Implantates.....	17
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der unterschiedlichen Auswertungsparameter.....	19
Abbildung 5:	Vertikaler Knochenabbau in der Box-Plot-Darstellung.....	23
Abbildung 6:	BIC Höhe im Defekt in der Box-Plot-Darstellung. Nach 7 Tagen lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.....	25
Abbildung 7:	BIC apikal in der Box-Plot-Darstellung. Für CSS-BMP ist die verringerte Anlagerung von Knochen an das Implantat nach 14, 28 und 56 Tagen deutlich zu erkennen.....	26
Abbildung 8:	Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 7 Tagen.....	28
Abbildung 9:	Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 14 Tagen.....	28
Abbildung 10:	Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 28 Tagen.....	28
Abbildung 11:	Box-Plot-Darstellung für KB A-D nach 56 Tagen.....	28
Abbildung 12:	Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 7 Tagen.....	30
Abbildung 13:	Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 14 Tagen.....	30
Abbildung 14:	Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 28 Tagen. Für BIC B in der Gruppe CSS-BMP läßt sich ein Vorteil erkennen.....	30
Abbildung 15:	Box-Plot-Darstellung für BIC A-D nach 56 Tagen. Der Vorteil für CSS-BMP in BIC B ist hier noch deutlicher zu erkennen.....	30
Abbildung 16:	Im periimplantären Spalt ist innerhalb des Bindegewebes neugebildeter Geflechtknochen zu erkennen. Dieser Knochen wächst im Sinne einer Distanzosteogenese.....	40
Abbildung 17:	Im peripher basalen Anteil ist innerhalb des Geflechtknochen die Ausbildung von Osteonen zu erkennen. Basal ist eine Anlagerung von Knochen an das Implantat im Sinne einer erfolgreichen Distanzosteogenese erfolgt.....	40
Abbildung 18:	Nach 14 Tagen ist der periimplantäre Spalt fast vollständig von Knochen ausgefüllt. Die Umwandlung zu Lamellenknochen hat begonnen.....	40
Abbildung 19:	Der gesamte periimplantäre Spalt ist von Knochen ausgefüllt. Die Distanzosteogenese ist basal schon vollzogen.....	40
Abbildung 20:	Dieses Implantat ist mit rhBMP-2 beladen. Deutlich ist gegenüber Abb. 20 zu erkennen, daß der periimplantäre Spalt komplett mit Knochen ausgefüllt ist. Die Organisation zu Osteonen ist zu erkennen.....	41
Abbildung 21:	Nach 28 Tagen ist die Bildung von Lamellenknochen schon weit fortgeschritten. Die Distanzosteogenese ist basal schon beendet.....	41

- Abbildung 22: Nach 56 Tagen ist die vollständige Bildung zu Lamellenknochen abgeschlossen. Es liegt ein dichter Knochen vor. Ein ausgedehnter BIC ist vorhanden. Ein vertikaler Defekt ist nur minimal vorhanden.....41
- Abbildung 23: Hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie in Abb. 22. Es liegt eine abgeschlossene Organisation von Lamellenknochen vor. Das Implantat ist komplett von Knochen ummauert. Dies läßt auf eine sehr gute primäre Stabilität schließen.....41

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Randwinkel, Grad der biologischen Interaktion und biologische Aktivität von Biomaterialien (modifiziert nach Jennissen [1]).....	3
Tabelle 2:	Kopplung von Proteinen an CSS-behandelte Oberflächen (modifiziert nach Jennissen [1]).....	4
Tabelle 3:	Anzahl und Art der Implantate pro Hund.....	12
Tabelle 4:	Übersicht der verwendeten Implantate .....	13
Tabelle 5:	Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für den vertikalen Knochenabbau.....	24
Tabelle 6:	Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC Höhe im Defekt.....	25
Tabelle 7:	Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC apikal.....	27
Tabelle 8:	Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für KB A-D.....	29
Tabelle 9:	Tabellarische Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der 4 Implantatgruppen für BIC A-D.....	31
Tabelle 10:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und PromotePlus. Signifikante Werte sind mit einem (*) versehen.....	33
Tabelle 11:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und CSS. Signifikante Werte sind mit einem (*) versehen.....	33
Tabelle 12:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen Promote und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (*) versehen.....	35
Tabelle 13:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen PromotePlus und CSS. Signifikante Werte lagen hier nicht vor.....	35
Tabelle 14:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen PromotePlus und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (*) versehen.....	37
Tabelle 15:	Einzelwerte der nichtparametrischen Tests zwischen CSS und CSS-BMP. Signifikante Werte sind mit einem (*) versehen.....	37
Tabelle 16:	Vergleich der ermittelten Werte für BIC und BIC Höhe im Defekt bei Botticelli et al. und unserer Studie. Standardabweichungen sind mit Klammern versehen. Die Daten unserer Studie für BIC sind aufgesplittet für die jeweiligen Areale wiedergegeben.....	52
Tabelle 17:	Vergleich der Werte unserer Studie mit denen von Akimoto et al.. Die BIC-Werte sind bei Akimoto et al. für die jeweilige Defektbreite separat angegeben. Werte unserer Studie sind in Tab. 9 zu finden. Beispielhafte Vergleichswerte sind im Text zu finden. Die BIC Höhe im Defekt ist bei Akimoto et al. für die Defektweite von 1 mm angegeben.....	53



## 7. Literatur

- [1] Jennissen H.P.: Ultrahydrophile metallische Oberflächen, Biomaterialien, Vol. 2 (1) 2001, 2001
- [2] Jennissen H.P., Chatzinikolaidou M., Rumpf H.M., Lichtinger T., Müller R.: Accelerated and Improved Osteointegration after Biocoating of Implants with bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2), Biol Chem 381, p197, 2000
- [3] Jennissen H.P., Chatzinikolaidou M., Rumpf H.M., Lichtinger T., Müller R.: Modification of Metal Surfaces and Biocoating of Implants with bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2), DVM-Bericht 313, p127 - 140 (DVM, Berlin ISSN 1615 - 2298)
- [4] Becker J., Kirsch A., Schwarz F., Chatzinikolaidou M., Rothamel D., Lekovic V., Jennissen H.P.: Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs, Clin Oral Invest, 10(3), p217-24, 2006
- [5] Germanier Y., Tosatti S., Brogini N., Textor M., Buser D.: Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in miniature pigs, Clin Oral Implants Res, 17(3), p251-7, 2006
- [6] ten Dijke P., Fu J., Schaap P., Roelen B.A.: Signal transduction of bonemorphogenetic proteins in osteoblast differentiation, J.Bone Joint Surg.Am. 85-A Suppl3, p34-38, 2003

- [7] Lichtinger T.K., Müller R., Schürmann N., Oldenburg M., Wiemann M., Chatzinikolaidou M., Rumpf H.M., Jennissen H.P.: Osseointegration of Titanium Implants by Addition of Recombinant Bone Morphogenetic Protein 2 (rhBMP-2), Mat.-wiss. u. Werkstofftech. 32, p937-941, 2001
  
- [8] Tschirner M., Küsswetter W.: Gentechnisch induziertes Knochenwachstum, Dt. Ärztebl. 96, p1891-1896, 1999
  
- [9] Chatzinikolaidou M.: Untersuchungen zur Immobilisierung und Freisetzung von rekombinanten humanen Bone morphogenetic Protein (rhBMP-2) in biologisch aktiver Form auf metallischen Implantatoberflächen, Dissertation, Univ. Duisburg-Essen, 2004
  
- [10] Ahmad M., McCarthy M.B., Gronowicz G.: An in vitro model for mineralization of human osteoblast-like cells on implant materials, Biomaterials, 20(3), p211-20, 1999
  
- [11] Miranda D.A., Blumenthal N.M., Sorensen R.G., Wozney J.M., Wikesjo U.M.: Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons, J Periodontol, 76(2), p210-20, 2005
  
- [12] Voggenreiter G. et al.: Assessment of the Biological Activity of Chemically Immobilized rhBMP-2 on Titanium surfaces in vivo, Mat.-wiss. Werkstofftech, 32, p942-48, 2001
  
- [13] Becker W.: Immediate implant placement: diagnosis, treatment planning and treatment steps/or successful outcomes, J Calif Dent Assoc, 33(4), p303-10, 2005
  
- [14] Davies J.E.: Understanding peri-implant endosseous healing, J Dent Educ, 67(8), p932-49, 2003

- [15] Del Fabbro M. et al.: Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24(6), p565-77, 2004
- [16] Hammerle C.H., Glauser R.: Clinical evaluation of dental implant treatment, *Periodontol* 2000, 34, p230-9, 2004
- [17] Henry P.J.: Oral implant restoration for enhanced oral function, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32(1-2), p123-7, 2005
- [18] Wikesjo U.M., Sorensen R.G., Wozney J.M.: Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: clinical implications of studies with rhBMP-2, *J Bone Joint Surg Am*, 83-A Suppl 1(Pt 2), p136-45, 2001
- [19] Henry P.J.: Clinical experiences with dental implants, *Adv Dent Res*, 13, p147-52, 1999
- [20] Bahat O.: Interrelations of soft and hard tissues for osseointegrated implants, *Compend Contin Educ Dent*, 17(12), p1161-8, 1170, 1996
- [21] Scipioni A. et al.: Healing at implants with and without primary bone contact. An experimental study in dogs, *Clin Oral Implants Res*, 8(1), p39-47, 1997
- [22] Jennissen H.P., Zumbrink T., Chatzinikolaidou M., Steppuhn J.: Biocoating of Implants with Mediator Molecules: Surface Enhancement of Metals by Treatment with Chromosulfuric Acid, *Materialwiss. Werkstofftech.*, 30, p838-845, 1999
- [23] Buser D. et al.: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J Dent Res*, 83(7), p529-33, 2004

- [24] Chen D., Zhao M., Mundy G.R.: Bone morphogenetic proteins, *Growth Factors*, 22(4), p233-41, 2004
- [25] Celeste A.J. et al.: Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24), p9843-7, 1990
- [26] Wang E.A. et al.: Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(24), p9484-8, 1988
- [27] Wozney J.M. et al.: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities, *Science*, 242(4885), p1528-34, 1988
- [28] Kubler, N.R. et al.: Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 27(4), p305-9, 1998
- [29] Schreiber R.E. et al.: Bone induction by AdBMP-2/collagen implants, *J Bone Joint Surg Am*, 87(5), p1059-68, 2005
- [30] Woo B.H. et al.: Enhancement of bone growth by sustained delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a polymeric matrix, *Pharm Res*, 28(12), p1747-53, 2001
- [31] Aspenberg P., Turek T.: BMP-2 for intramuscular bone induction: effect in squirrel monkeys is dependent on implantation site, *Acta Orthop Scand*, 67(1), p3-6, 1996

- [32] Boyan B.D. et al.: Potential of porous poly-D,L-lactide-co-glycolide particles as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 during osteoinduction in vivo, *J Biomed Mater Res*, 46(1), p51-9, 1999
- [33] Scipioni A. et al.: Healing at implants with and without primary bone contact. An experimental study in dogs, *Clin Oral Implants Res*, 8(1), p39-47, 1997
- [34] Nystrom, E. et al.: Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla. Postoperative evaluation by computed tomography, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 24(1 Pt 1), p20-5, 1995
- [35] Botticelli D., Berglundh T., Lindhe J.: The influence of a biomaterial on the closure of a marginal hard tissue defect adjacent to implants. An experimental study in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 15(3), p285-92, 2004
- [36] Berglundh T., Lindhe J.: Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 8(2), p117-24, 1997
- [37] Karring T., Warrer K.: Development of the principle of guided tissue regeneration, *Alpha Omegan*, 85(4), p19-24, 1992
- [38] Donath K.: The diagnostic value of the new method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue (Sage-Schliff (sawing and grinding) technique), *Pathol Res Pract*, 179(6), p631-3, 1985
- [39] Danesh-Meyer M.J.: Tissue engineering in periodontics and implantology using rhBMP-2, *Ann R Australas Coll Dent Surg*, 15, p144-9, 2000

- [40] Geiger M., Li R.H., Friess W.: Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2, *Adv Drug Deliv Rev*, 55(12), p1613-29, 2003
- [41] Fiorellini J.P., Howell T.H., Cochran D., Malmquist J., Nevins M.: Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation, *J Periodontol*, 76(4), p605-13, 2005
- [42] Lan J., Wang Z.F., Shi B., Xia H.B., Cheng X.R.: The influence of recombinant human BMP-2 on bone-implant osseointegration: biomechanical testing and histomorphometric analysis, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(4), p345-9, 2007
- [43] Joos U., Meyer U.: New paradigm in implant osseointegration, *Head Face Med*, 2, p19, 2006
- [44] Schwarz F., Rothamel D., Sculean A., Georg T., Scherbaum W., Becker J.: Effects of an Er:YAG laser and the Vector ultrasonic system on the biocompatibility of titanium implants in cultures of human osteoblast-like cells, *Clin Oral Implants Res*, 14(6), p784-92, 2003
- [45] Cherng-Tzeh C., Morris H., Ochi S., Walker L., Des Rosier D.: Crestal bone loss associated with the Ankylos Implant: Loading to 36 month, *J Oral Implantol*, 30, p134-143, 2004
- [46] Behneke A., Behneke N., d'Hoedt B.: A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17, p799-810, 2002

- [47] Döring K.: Hart- und Weichgewebesituation an Einzelzahnimplantaten, 1-  
Jahresergebnisse einer klinischen prospektiven Studie, Dissertation, 2003
- [48] Weng D., Nagata M., Melo L., Leite C., Bosco A., Richter E.J.: Influence of microgap  
design on periimplant bone, 2004
- [49] Adell R., Lekholm U., Rockler B., Branemark P.I.: A 15-year study of osseointegrated  
implants in the treatment of the edentulous jaw, *Int J Oral Surg*, 10, p387-416, 1981
- [50] Botticelli D., Berglundh T., Persson L.G., Lindhe J.: Bone regeneration at implants with  
turned or rough surfaces in self-contained defects. An experimental study in the dog, *J  
Clin Periodontol*, 32(5), p448-55, 2005
- [51] Behneke A., Behneke N., d'Hoedt B., Wagner W.: Hard and soft tissue reactions to ITI  
screw implants: 3-year longitudinal results of a prospective study, *Int J Oral Maxillofac  
Implants*, 12, p749-57, 1997
- [52] Beidinger A.: Die Freiendsituation des Kiefers – Eine Untersuchung zur Wertigkeit von  
Verbundbrücken und rein implantatgetragenen Restaurationen, Dissertation, 1999
- [53] Behneke N., Behneke A., Fuhr K., d'Hoedt B.: Langzeitergebnisse mit IMZ- und TPS-  
Implantaten im zahnlosen Unterkiefer, *Dtsch Zahnärztl Z*, 52, p283- 290, 1997
- [54] de Wild M.: Superhydrophile SLActive-Implantate, Straumann-Dokument 151.527/d,  
2005

- [55] Howell T.H., Fiorellini J., Jones A., Alder M., Nummikoski P., Lazaro M., Lilly L., Cochran D.: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17(2), p124-39, 1999
- [56] Sigurdsson T.J., Nygaard L., Tatakis D.N., Fu E., Turek T.J., Jin L., Wozney J.M., Wikesjo U.M.: Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 6(6), p524-37, 1996
- [57] Wozney, J.M., et al.: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities, *Science*, 242(4885), p1528-34, 1988
- [58] Buser D., Broggini N., Wieland M., Schenk R.K., Denzer A.J., Cochran D.L., Hoffmann B., Lussi A., Steinemann S.G.: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J Dent Res*, 83(7), p529-33, 2004
- [59] Nasatzky E., Gultchin J., Schwartz Z.: The role of surface roughness in promoting osteointegration, *Refuat Hapeh Vehashinayim*, 20(3), p8-19, Review, 2003
- [60] Grassi S., Piattelli A., de Figueiredo L.C., Feres M., de Melo L., Iezzi G., Alba R.C. Jr, Shibli J.A.: Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces, *J Periodontol*, 77(10), p1736-43, 2006

- [61] Becker J., Kirsch A., Schwarz F., Chatzinikolaidou M., Rothamel D., Lekovic V., Laub M., Jennissen H.P.: Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs, *Clin Oral Investig*, 10(3), p217-24, 2006
- [62] Schliephake H., Aref A., Scharnweber D., Bierbaum S., Roessler S., Sewing A.: Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation, *Clin Oral Implants Res*, 16(5), p563-9, 2005
- [63] Wang, E.A., et al.: Purification and characterization of other distinct boneinducing factors, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(24), p9484-8, 1988
- [64] Wikesjo U.M., Qahash M., Thomson R.C., Cook A.D., Rohrer M.D., Wozney J.M., Hardwick W.R.: rhBMP-2 significantly enhances guided bone regeneration, *Clin Oral Implants Res*, 15(2), p194-204, 2004
- [65] Wikesjo U.M., Polimeni G., Qahash M.: Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration: experimental observations and clinical perspectives, *Clin Implant Dent Relat Res*, 7(2), p112-9, Review, 2005
- [66] Ozkan Y., Ozcan M., Akoglu B., Ucankale M., Kulak-Ozkan Y.: Three-year treatment outcomes with three brands of implants placed in the posterior maxilla and mandible of partially edentulous patients, *J Prosthet Dent*, 97(2), p78-84, 2007

- [67] Schwarz F., Hertel M., Wieland M., Dard M., Becker J.: Chemisch modifizierte, ultrahydrophile Titanimplantatoberflächen, *Mund Kiefer Gesichtschir*, 11(1), p11-7, 2007
- [68] Rupp F., Scheideler L., Olshanska N., de Wild M., Wieland M., Geisgerstorfer J.: Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces, *J Biomed Mater Res A*, 76(2), p323-34, 2006
- [69] Qu Z., Rausch-Fan X., Wieland M., Matejka M., Schedle A.: The initial attachment and subsequent behavior regulation of osteoblasts by dental implant surface modification, *J Biomed Mater Res A*, 23, in-print, 2007
- [70] Marco F., Milena F., Gianluca G., Vittoria O.: Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis, *Micron*, 36(7-8), p630-44, Review, 2005
- [71] Buser D., Schenk R.K., Steinemann S., Fiorellini J.P., Fox C.H., Stich H.: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs, *J Biomed Mater Res*, 25(7), p889-902, 1991
- [72] Fiorellini J.P., Howell T.H., Cochran D., Malmquist J., Lilly L.C., Spagnoli D., Toljanic J., Jones A., Nevins M.: Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation, *J Periodontol*, 76(4), p605-13, 2005

- [73] Cochran D.L., Schenk R.K., Lussi A., Higginbottom F.L., Buser D.: Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible, *J Biomed Mater Res*, 40(1), p1-11, 1998
- [74] Wiemann M., Rumpf H.M., Bingmann D., Jennissen H.P.: The Binding of rhBMP-2 to the Receptors of viable MC3T3-E1 Cells and the Question of Cooperativity, *Mat.-wiss u Werkstofftech*, 32, p931-36, 2001
- [75] Laub M., Seul T., Schmachtenberg E., Jennissen H.P.: Molecular Modelling of Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) by 3D-Rapid Prototyping, *Mat.-wiss u Werkstofftech*, 32, p926-30, 2001
- [76] Akimoto K., Becker W., Persson R., Baker D.A., Rohrer M.D., O'Neal R.B.: Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(3), p351-60, 1999
- [77] Araujo M.G., Lindhe J.: Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog, *J Clin Periodontol*, 32(2), p212-8, 2005
- [78] Araujo M.G., Sukekava F., Wennstrom J.L., Lindhe J.: Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog, *J Clin Periodontol*, 32(6), p645-52, 2005

- [79] Schwarz F., Hertel M., Sager M., Wieland M., Dard M., Becker J.: Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA((R)) titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs, *Clin Oral Implants Res*, 18(4), p481-8, 2007
- [80] Cecchinato D., Olsson C., Lindhe J.: Submerged or non-submerged healing of endosseous implants to be used in the rehabilitation of partially dentate patients, *J Clin Periodontol*, 31(4), p299-308, 2004
- [81] Liu Y., de Groot K., Hunziker E.B.: BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model, *Bone*, 36, p745-57, 2005
- [82] Liu Y., Huse R.O., de Groot K., Buser D., Hunziker E.B.: Delivery mode and efficacy of BMP-2 in association with implants, *J Dent Res*, 86, p84-9, 2007
- [83] Liu Y., Enggist L., Kuffer A.F., Buser D., Hunziker E.B.: The influence of BMP-2 and its mode of delivery on the osteoconductivity of implant surfaces during the early phase of osseointegration, *Biomaterials*, 28, p2677-86, 2007
- [84] Rothamel D., Schwarz F., Sculean A., Hertel M., Scherbaum W., Becker J.: Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells, *Clin Oral Implants Res.*, 15(4), p443-9, 2004





## 8. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

Name, Vorname: Gerach, Dr. Christian  
Geburtsdatum und -ort: 09.10.1976 in Mülheim an der Ruhr  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulischer und beruflicher Werdegang:

Grundschule 1983 - 1987: Städt. Grundschule Schlägelstrasse in Mülheim an der Ruhr  
Gymnasium 1987 - 1996: Städt. Gymnasium Broich in Mülheim an der Ruhr;  
Allgemeine Hochschulreife 1996

Zivildienst 1996 - 1997: Zivildienst im Hausnotrufdienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Mülheim an der Ruhr e.V.;  
seit 1997 ehrenamtlich im Rettungsdienst tätig

HHU Düsseldorf: WS 1997/98 – SoSe 2002 Studium der Zahnmedizin;  
zahnärztliche Approbation im November 2002;  
WS 2002/03 - WS 2007/08 Student im Fach Medizin an der HHU Düsseldorf;  
zahnärztliche Promotion im Oktober 2003;  
ärztliche Approbation im Dezember 2007

Beruflich: Dezember 2002 bis einschl. Oktober 2003: Mitarbeiter in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen, St. Josef Hospital in Krefeld-Uerdingen bei Prof. Dr. Dr. Bull;  
Dezember 2003 bis März 2004: zahnärztlicher Angestellter, Praxis Dr. Reek in Duisburg;  
Oktober 2004 bis Dezember 2007: Mitarbeiter in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, St. Lukas Klinik in Solingen;  
seit Januar 2008: Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, St. Josefs Krankenhaus in Hilden



## 9. Zusammenfassung

Wenngleich die orale Rehabilitation mit dentalen Implantaten heute ein etabliertes Verfahren mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit und Sicherheit darstellt, sind Implantatversorgungen gerade im kompromittierten Kieferknochen des älteren Menschen mit einem erhöhten Verlustrisiko verbunden. Hier ist eine Verbesserung der Situation vor allem durch eine gezielte Modifikation bisher erhältlicher Implantatkörper denkbar.

In der vorliegenden Untersuchung wurde daher die knöcherne Einheilung modifizierter dentaler Titanoberflächen untersucht. Hierzu wurden konventionelle Oberflächen eines kommerziell erhältlichen Implantatsystems (Camlog Screw Type, Camlog, Winsheim, Deutschland) mittels Chromschwefelsäure ultrahydrophilisiert (CSS) und teilweise kovalent mit rhBMP-2 (CSS-BMP) beladen. Diese wurden mit dem Standardimplantat (Promote) und einer leichten Modifikation, bei der der polierte Rand von 2,0 mm auf 0,4 mm verringert wurde (Promote-Plus), tierexperimentell verglichen.

Es wurden in insgesamt 4 Gruppen je 24 Implantate an 8 Hunden in üblicher chirurgischer Vorgehensweise gesetzt. Zur besseren Beurteilung der Osseointegration und Distanzosteo-genese wurde zusätzlich ein zirkulärer Defekt von 1 mm Breite und 5 mm Tiefe im koronaren Teil gesetzt. Jeweils 2 Hunde wurden nach 7, 14, 28 und 56 Tagen geopfert und die eingeeilten Implantate nach hartgewebshistologischer Aufbereitung untersucht. Dabei wurden neben einer allgemeinen histologischen Beurteilung der vertikale Knochenabbau, Bone-to-Implant-Kontakt (BIC) im Defekt, Knochenneubildung und Knochenhöhe im Defekt sowie die apikale BIC außerhalb des Defektes histomorphometrisch bestimmt.

Es zeigte sich ein leichter Vorteil für Implantate, die mit CSS konditioniert wurden (CSS und CSS-BMP). Innerhalb der ultrahydrophilen Gruppe waren die Implantate mit rhBMP-2 den CSS-Implantaten überlegen. Sie zeigten signifikant mehr Knochenneubildung und geringeren vertikalen Knochenabbau. Allerdings war die BIC in dieser Gruppe geringer, was wahrscheinlich auf eine nicht optimale Dosis an rhBMP-2 zurückzuführen ist. Innerhalb der Standardimplantate ließ sich zudem ein leichter Vorteil für die Gruppe mit verringerten polierten Randsaum (Promote Plus) nachweisen.

Es ließ sich schlussfolgern, dass eine Ultrahydrophilisierung von Titanoberflächen mit Chromschwefelsäure die Einheilung dentaler Implantate positiv beeinflusst. Die hierdurch ermöglichte zusätzliche Beladung mit Wachstumsfaktoren scheint einen weiteren additiv-positiven Faktor darzustellen.

