

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. U. Joos -

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DES FRÜHEN
OSSEOINTEGRATIONSVERHALTENS VON ZYLINDRISCHEN GEGENÜBER
KONISCHEN IMPLANTATEN IN VIVO**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von:

Nienkemper, Manuel

aus Beckum

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: OA PD Dr. med. Dr. med. dent. U. Meyer

2. Berichterstatter: OA PD Dr. med. U. Liljenqvist

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. U. Joos -
Referent: OA PD Dr. med. Dr. med. dent. U. Meyer
Koreferent: OA PD Dr. med. U. Liljenqvist

ZUSAMMENFASSUNG

Tierexperimentelle Untersuchungen des frühen Osseointegrationsverhaltens von zylindrischen gegenüber konischen Implantaten in vivo

Manuel Nienkemper

Diese Studie untersucht das frühe Einheilverhalten zweier verschiedener Implantatsysteme. Die Variable des Versuchssystems stellt dabei das Implantatdesign dar. Im Vordergrund steht dabei die Untersuchung des Osseointegrationsverhalten von konischen, zur Sofortbelastung konzipierten Implantaten mit mikroskopischer Mikrorillenstruktur (ILI). Als Referenzgruppe dient das zylindrische ITI® Implantat mit SLA®-Oberfläche.

Dazu wurden 30 Implantate je Gruppe zufällig verteilt in die kranialen und kaudalen rechten und linken Tibiaknochen von acht Göttingerminischweinen inseriert. Die Aufbereitung der Implantatlager wurde in beiden Gruppen mittels sequentieller Ostektomie ohne Gewindeschneider durchgeführt. Die eine Hälfte der Tiere wurde nach 7 Tagen, die andere nach 28 Tagen getötet, und die implantatbesetzten Knochenproben wurden entnommen. Anschließend wurden fotografische, histologische, rasterelektronenmikroskopische und histomorphometrische Untersuchungen durchgeführt.

Die **histomorphometrischen Untersuchungen** ergaben für die Implantate des ITI-Systems nach sieben Tagen eine Knochen-Implantat-Kontaktrate von im Mittel 43,78%, welche nach vier Wochen auf 63,47% anstieg. Dieser Zuwachs war signifikant

($P < 0,05$). Die Kontaktrate für die ILI-Implantate stieg von 35,82% auf 46,34% nach vier Wochen. Dieser Zuwachs war statistisch nicht signifikant. Der Vergleich der Knochen-Implantat-Kontaktraten der beiden Implantatsysteme zueinander ergab nach 7 Tagen keinen statistisch signifikanten Unterschied, nach 28 Tagen war die Kontaktrate des ITI-System signifikant höher. Diese Ergebnisse lassen auf eine gute primäre Einheilung beider Implantatsysteme schließen, wobei die Kontaktraten der ITI®-Implantate nach 28 Tagen signifikant höher lagen als bei den ILI Implantaten. Die fotografischen, histologischen und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen bestätigten beiden Gruppen eine gute Einheilung.

Die **histologischen Untersuchungen** zeigten eine Anlagerung von mineralisierter Extrazellulärmatrix im kortikalen und spongiosen Knochenanteil in der Frühphase der Einheilung. Insgesamt wiesen die ITI®-Implantate im Bereich der Spongiosa tendenziell eine etwas dichtere und homogenere Knochenapposition auf als die ILI-Implantate. Das knöcherne Interface bezog bei den konischen Implantaten den krestalen Anteil während des Untersuchungszeitraumes mit ein. Es waren lediglich vereinzelt kleine Defekte im Sinne von Knochenabplatzungen auszumachen. Bei den zylindrischen Implantaten zeigte sich sowohl nach 7 als auch nach 28 Tagen ein schmaler Spalt nicht ossifizierten Gewebes.

Dieser Spalt war bereits bei den **fotografischen Untersuchungen** sichtbar, die ansonsten einen engen Kontakt zwischen Gewebe und den Implantaten beider Gruppen ergaben.

Im Rahmen der **rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen** bestätigte sich ein direkter Kontakt von Knochen und Implantat auf ultrastruktureller Ebene. Bei beiden Implantatgruppen konnten eine Osteoblastenanlagerung und eine Vermehrung der extrazellulären Matrixproteine nachgewiesen werden. Dabei gab es keine prinzipiellen Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen.

Die Ergebnisse zeigen insgesamt positive Ergebnisse im Bezug auf das frühe Osseointegrationsverhalten beider Implantatsysteme. Sie sprechen weiterhin für eine Abhängigkeit der Ausformung des krestalen periimplantären Knochens vom Implantatdesign.

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 | ENTWICKLUNG | 3 |
| 1.2 | MATERIAL | 7 |
| 1.3 | IMPLANTATDESIGN | 9 |
| 1.4 | MIKROSKOPISCHE OBERFLÄCHENGESTALTUNG | 14 |
| 1.5 | EINHEILMODUS..... | 16 |
| 2 | MATERIAL UND METHODE | 20 |
| 2.1 | DAS VERSUCHSTIER | 20 |
| 2.2 | IMPLANTATDESIGN | 21 |
| 2.3 | CHIRURGISCHES VORGEHEN..... | 24 |
| 2.4 | HISTOLOGIE..... | 27 |
| 2.4.1 | Einbettung..... | 27 |
| 2.4.2 | Schnittherstellung | 30 |
| 2.4.3 | Färbung der Schnitte..... | 32 |
| 2.4.4 | Eindeckeln | 33 |
| 2.4.5 | Lichtmikroskopie..... | 34 |
| 2.5 | FOTOGRAPHISCHE AUFNAHMEN | 35 |
| 2.6 | RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE | 35 |
| 2.6.1 | Die Alkoholreihe | 36 |
| 2.6.2 | Die Kritisch-Punkt-Trocknung..... | 36 |
| 2.6.3 | Die Beschichtung der Proben mit Gold..... | 37 |
| 2.6.4 | Das Rasterelektronenmikroskop..... | 39 |
| 2.7 | HISTOMORPHOMETRIE | 40 |
| 2.8 | STATISTIK..... | 41 |
| 3 | AUSWERTUNG..... | 42 |
| 3.1 | FOTOGRAPHISCHE UND LICHTMIKROSKOPISCHE AUFNAHMEN | 42 |
| 3.1.1 | Knochenqualität..... | 42 |
| 3.1.2 | Implantate des ITI-Systems nach einer Einheilzeit von 7 Tagen | 43 |
| 3.1.3 | Implantate des ITI-Systems nach einer Einheilzeit von 28 Tagen | 45 |
| 3.1.4 | Implantate des ILI-Systems nach einer Einheilzeit von 7 Tagen | 48 |
| 3.1.5 | Implantate des ILI-Systems nach einer Einheilzeit von 28 Tagen | 50 |
| 3.1.6 | Zusammenfassung | 53 |
| 3.2 | HISTOMORPHOMETRIE UND STATISTIK | 54 |
| 3.3 | RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE | 56 |
| 4 | DISKUSSION | 58 |
| 5 | LITERATURVERZEICHNIS | 65 |
| 6 | ANHANG..... | 75 |
| 6.1 | DER ETHIKANTRAG | 75 |
| 6.2 | DIE NICHTGENEHMIGUNG DURCH DIE TIERSCHUTZKOMMISSION | 76 |
| 6.3 | DIE GENEHMIGUNG DURCH DIE TIERSCHUTZKOMMISSION | 78 |
| 6.4 | DANKSAGUNGEN | 81 |
| 6.5 | LEBENS LAUF | 82 |

1 EINLEITUNG

Die Implantologie hat sich mittlerweile als fester Bestandteil der Zahnmedizin etabliert. Man versteht unter dentaler Implantologie heute das Einbringen alloplastischer und xenogener Materialien im Bereich des Kiefers, um die Voraussetzungen für eine prothetische oder epithetische Versorgung zu schaffen oder die Rehabilitation funktionell und ästhetisch zu verbessern (Koeck et al. 2004). Außerdem spielt nach neueren Erkenntnissen die Verminderung der physiologischen Involutionsprozesse wie Resorption und Funktionsreduktion bei der Überlegung der Indikation zur Implantation eine entscheidende Rolle. So geht man heute davon aus, dass eine adäquate mechanische Stimulation zum Erhalt des Alveolarknochens erforderlich ist (Babier et al. 1993, Lanyon et al. 1983, Rubin et al. 1987) und eine fehlende Belastung zur fortschreitenden Resorption führt (Devlin et al. 1991). Verstärkt wird die Atrophie außerdem durch die beim Tragen schleimhautgetragener Prothesen auftretenden Scherkräfte (Tallgren 1972). Durch die Behandlung mit Implantaten ist die Krafteinleitung auf den Knochen möglich (Babier et al. 1993). Dadurch sollen beim zahnlosen Patienten die Scherkräfte durch die Prothese reduziert und generell eine Knochenstimulation erreicht werden. Kaum eine andere Teildisziplin der Zahnheilkunde hat in den letzten Jahren eine derart rasante Entwicklung durchgemacht. Es wurden bedeutende Fortschritte im Bereich der Indikation (Gümrü et al. 1997, Lekholm et al. 1999, Meyer et al. 2001), des Einbringens und der Tragedauer von dentalen Implantaten erzielt.

Die Weiterentwicklung der technischen Verfahren und der Werkstoffe hat zu einer großen Vielfalt an praxiserprobten Implantatsystemen geführt. Die Neuerungen in den chirurgisch-augmentativen Verfahren wie Knochenaugmentation, Distractionsosteogenese, Knochen- und Schleimhauttransplantation und Membrantechniken haben den möglichen Anwendungsbereich erheblich erweitert. So ergeben sich substanzschonende Alternativen zum Ersatz von einzelnen Zähnen, sowie die Möglichkeit der Rehabilitation zahnloser Patienten mit feststehendem beziehungsweise bedingt feststehendem Zahnersatz auch bei anatomisch schwierigen Voraussetzungen.

Neu designte Implantate und neue Verfahren zielen neben einer Vereinfachung insbesondere auf die Verkürzung der Behandlungszeit ab.

Die rasche Entwicklung in der Implantologie mit dem daraus resultierenden erheblichen Einfluss auf die Therapiekonzepte hat zu einem Forschungsdefizit bezüglich der Evidenz klinisch-wissenschaftlicher Aussagen geführt. Es besteht ein Bedarf an der Durchführung von Tierstudien zum Vorantreiben der Grundlagenforschung sowie der Durchführung klinischer, repräsentativer Studien .

Hinzu kommt, dass das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung in Kombination mit dem gestiegenen Gesundheitsbewusstsein und dem Wunsch nach ästhetisch und funktionell hochwertigem Zahnersatz vermutlich zu einem Bedeutungszuwachs des Teilgebietes der Implantologie innerhalb der Zahnmedizin führen wird.

1.1 Entwicklung

Der schon zu Frühzeiten durch kulturgeschichtliche Funde und später im 18. Jahrhundert in England und Frankreich auch durch Abbildungen und Aufzeichnungen nachgewiesene Versuch, verlorengegangene Zähne durch Implantation von Zähnen oder anderen Materialien zu ersetzen, wurde mit der Entstehung der Naturwissenschaften im 18. und 19. Jahrhundert intensiviert.

Es erfolgte eine Übertragung naturwissenschaftlicher Erkenntnisse auf die Medizin. Die Entwicklung der modernen Implantologie fand in mehreren Schritten statt.

Die zwischen Ende des 19. Jahrhunderts und ca. 1970 entstandenen Verfahren und Implantate waren Ergebnis der Bemühungen einzelner Zahnärzte, die auf ihren klinischen Erfahrungen basierten.

Es gab Vorschläge, alloplastische Materialien in Zahnwurzelform in künstlich geschaffene Alveolen einzubringen (Perry 1888). 1891 kam durch Hartmann der Gedanke auf, über im Knochen eingebrachte Pfeiler nicht nur einzelne Zähne zu ersetzen, sondern einen Plattenersatz zu verankern.

Storck entwickelte 1939 erstmals ein aus einer Metalllegierung (Vitallium) hergestelltes Implantat in Gewindeform und wich damit von der bisherigen wurzelförmigen Gestaltung ab.

Damit begann eine Vielzahl von Zahnärzten neue Designformen zu entwickeln. Es wurden weitere Schraubenimplantate (Heinrich 1971, Tramonte 1965) hergestellt, aber auch andere Formen, wie Implantate in Blattform (Linkow 1966).

Einen weiteren Schub erfuhr die Implantatforschung zwischen 1970 und 1980. Die Bemühungen dieses Zeitraumes waren grundlegend für die Entstehung einer wissenschaftlich begründeten Implantologie.

Von entscheidender Bedeutung waren die Erkenntnisse von Brånemark, der den Begriff der Osseointegration definierte und als direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates verstand (Brånemark et al. 1977).

Er hatte zuvor im Rahmen vitalitätsmikroskopischer Untersuchungen im Kaninchenknochen zufällig die Beobachtung gemacht, dass ein in den Knochen eingebrachter glat-

ter Titanzylinder nach einigen Monaten mit diesem verwachsen war und eine Entfernung ohne Beschädigung des Knochens aufgrund des direkten Kontaktes zum Metallkörper nicht möglich war.

Daraus entwickelte er ein neues Konzept zur Einheilung von unbelasteten glatten Implantaten. Dieses Phänomen entdeckte auch Schröder an belasteten Implantaten mit rauer Oberfläche etwa zur gleichen Zeit. Er prägte den Begriff der „funktionellen Ankylose“ (Schroeder 1979).

Osseointegration dient heute noch als zentraler Begriff zur Beschreibung der Gewebereaktion bei der Implantateinheilung. Seine Definition wurde im weiteren durch zugewonnene Erkenntnisse von verschiedenen Autoren unterschiedlich beschrieben.

So bezeichnete Donath diese Form der Einheilung aus histopathologischer Sicht als dem Knochen eigene Form der Fremdkörperreaktion. Die Stabilisierung des Implantates sieht er dabei lediglich als nützlichen Nebeneffekt (Donath et al. 1992).

Zarb und Albrektsson definierten den Begriff mehr biomechanisch und beschrieben den Erhalt des periimplantären Knochens unter funktioneller Implantatbelastung (Zarb et al. 1991).

Tatsache ist, dass der ankylotische Verbund zwischen Knochen und Implantat heute als beste Form der Einheilung enossaler Implantate gilt.

Die Implantologie findet heute weit verbreitet Anwendung und ihre Forschung umfasst unter anderem die klinische Prüfung in randomisierten Studien.

An die modernen enossalen Implantate werden hohe Anforderungen gestellt (Koeck et al. 2004).

So soll das Implantat den Zahnverlust im Bezug auf Funktionalität und Ästhetik ausgleichen. Eine ähnlich hohe Langlebigkeit wie die des ersetzten Gewebes wird dabei angestrebt. Die Biokompatibilität der verwandten Materialien im Bezug auf systemische Schädigung und im Bezug auf die Lokaltoxizität wird dabei vorausgesetzt. Zudem kommt der Insertion von Implantaten wie bereits erwähnt eine präventive Aufgabe im Hinblick auf den Erhalt des umliegenden Knochens zu. Letztlich muss das Implantat zudem derart wieder zu entfernen sein, dass dabei keine erheblichen Gewebeschäden entstehen.

Es befinden sich viele verschiedene, erprobte Implantatsysteme mit verschiedenen Indikationen und Methoden auf dem Markt (Adell et al. 1981, 1990, Bagambisa et al. 1993,

Buser et al. 1991, Joos et al. 2000, Riediger et al. 1991, Schliephake 1997, Sutter et al. 1994, Wheeler et al. 1996) .

Zur Systematisierung dieser Vielfalt können verschiedene Einteilungskriterien herangezogen werden, auf die im folgenden in komprimierter Form eingegangen wird, um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen.

Zunächst kann man die geschlossenen Implantate von den offenen unterscheiden. Die geschlossenen Formen sind zumindest von einem Epithel bedeckt, während intraoral zumeist offene Systeme verwandt werden, die also in direktem Kontakt zur Mundhöhle stehen.

Weiterhin bestehen Unterschiede in der Lage des Implantates, das sowohl intramukös oder subperiostal als auch enossal eingebracht werden kann. Heute werden jedoch nahezu alle Implantate enossal gelagert, da die bereits oben beschriebene, stattfindende Verankerung im Knochen nicht zuletzt wegen der guten Belastbarkeit in Funktion den anderen beiden Alternativen vorgezogen wird.

Es werden zudem drei Implantationszeitpunkte unterschieden. Die Methode der Spätimplantation beinhaltet das Abwarten sowohl der Weichteil- als auch der Knochenheilung vor der Inserteration des Implantates. Dem gegenüber steht die Sofortimplantation, bei der das Implantat direkt nach dem Zahnverlust eingebracht wird. Letztlich kann auch eine verzögerte Sofortimplantation durchgeführt werden, indem lediglich die Abheilung der Weichteile nicht aber die vollständige Knochenheilung abgewartet wird. Dieses Verfahren verspricht eine bessere präventive Wirkung im Bezug auf den Erhalt des Knochens in Kombination mit einer letztendlich verkürzten Behandlungszeit (Koeck et al. 2004).

Die prothetische Versorgung der Implantate hängt entscheidend von der Restbezahnung des Patienten ab. Eine Möglichkeit zur Versorgung von zahnlosen Patienten stellt die Deckprothese dar, bei der die einzelnen Implantate zur Fixierung des Zahnersatzes oftmals über Stegkonstruktionen verbunden sind. Andererseits können die Implantate als Pfeiler einer rein implantatgetragenen, festsitzenden oder herausnehmbaren Brückenkonstruktion dienen. Bei vorhandener Restbezahnung sind auch Verbundkonstruktionen zwischen Implantaten und natürlichen Zähnen möglich.

Variationen gibt es auch in der Realisierung der möglichst rotationsstabilen und spaltfreien Befestigung zwischen Implantat und definitivem Aufbau. Man unterscheidet ex-

terne Verbindungen wie den externen Sechskant des Brånemark®-Systems von internen Verbindungen wie dem Konus mit Innenachtkant im ITI®-System.

Die Kriterien des Implantatmaterials, des Implantatdesigns und des Einheilungsmodus wurden zunächst bewusst übergangen. Sie werden nun anschließend wegen ihrer besonderen Bedeutung im Rahmen dieser Arbeit gesondert und etwas ausführlicher beschrieben.

1.2 Material

Die zur Herstellung zahnmedizinischer Implantate verwandten Werkstoffe lassen sich zunächst in metallische und nichtmetallische Materialien unterteilen.

Dabei kann vorweg gesagt werden, dass die zweitgenannte Gruppe in der Praxis wesentlich weniger Anwendung findet.

Für die enossale Implantologie sind dabei hauptsächlich Aluminiumoxidkeramiken, die eine monokristalline und polykristalline Kristallstruktur aufweisen können, von Bedeutung.

Die Zusammensetzung von Aluminiumoxidkeramiken zur Fertigung enossaler Implantate enthält einen Anteil von 99,7% Aluminiumoxid und einen geringen Anteil an Magnesiumoxid. Die Kristallgröße der polykristallinen Körper beträgt 3-5 μm bei einer sehr dichten Anordnung der Kristalle (Spiekermann 1994). Daraus resultiert die mikroskopisch glatte Oberflächenstruktur. Die Aluminiumoxidkeramik reagiert bioinert, so dass der Verbund zwischen dem Knochen und dem Implantat rein mechanischer Natur ist.

Vorteile des Werkstoffes sind die hohe Druckfestigkeit und die guten Einheilungseigenschaften (Wheeler et al. 1998). Dem gegenüber stehen eine geringe Biegefestigkeit und die Gefahr des Sprödbruchs. Ein Vertreter dieser Gruppe ist das Tübinger Sofortimplantat.

Bei der Gruppe der metallischen Werkstoffe steht das Titan im Vordergrund. Titan zeichnet sich durch eine hohe Bruchfestigkeit und ein geringes Gewicht aus. Obwohl es sich um ein eher unedles Metall handelt, das demnach zur Freisetzung von Ionen in einer Elektrolytlösung neigt, weist das Titan eine hohe Korrosionsfestigkeit auf. Dies liegt an der Ausbildung einer passivierenden Oxidschicht an der Oberfläche. Diese Schicht besteht hauptsächlich aus TiO_2 , aber auch andere Oxide wie TiO und TiO_5 sind enthalten. Die Dicke der Oxidschicht beträgt nach einer Minute bereits 100 Angström. Der Dickenzuwachs sistiert bei einer Schichtstärke von etwa 2000 Angström (Spiekermann 1994). Die Freisetzung von Ionen aus dem Metall stellt eine Grundvoraussetzung für allergische oder systemtoxische Reaktionen dar, was jedoch durch die Oxidschicht weitgehend verhindert wird. Es ist keine Hypersensitivität gegen reines Titan bekannt (Duchna et al. 1998). Titan kann somit ebenfalls als inert bezeichnet werden und die Verbindung zum Knochen ist eine rein mechanische Verankerung. Die gute Knochen-

anlagerung an das Titan ist wissenschaftlich erwiesen (Hansson et al. 1983). Die Oxidschicht hat dabei erheblichen Einfluss auf die Osseointegration und die Zellanlagerung auf der Oberfläche (Ellingson 1998). Das Metall wird zur Implantatherstellung sowohl in Reinform als auch in Legierungen verwandt. Bei diesen Legierungen handelt es sich um die vanadiumhaltige Ti-6Al-4V-Legierung und die vanadiumfreie Legierung aus Ti-6Al-7Nb. Bei in vivo-Studien wurde bei Verwendung von Reintitan eine bessere Knocheneinheilung beobachtet (Wagner et al. 1987, Han et al. 1998).

Die anderen Vertreter der metallischen Werkstoffe spielen heutzutage eine eher untergeordnete Rolle.

Alternativ zum Titan wird zur Implantatherstellung teilweise Tantal verwandt. Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierungen dienen der Fertigung subperiostaler Implantate, die individuell gegossen werden (Marziani 1955). Jedoch finden sie kaum noch Verwendung. Nachteil dabei ist die Entstehung belastungsbedingter Relativbewegungen, die eine knöcherne Einheilung verhindern und zu einer bindegewebigen Umwachsung des Implantates führen (Kniha et al. 1986).

1.3 Implantatdesign

Die Verdeutlichung der enormen Bedeutung des Implantatdesigns, sowohl der makroskopischen Form als auch der mikroskopischen Oberfläche, erfolgt anhand der Beschreibung des Einheilvorganges.

Die direkt nach der Insertion erzielte, rein mechanische Stabilität des Implantates wird als Primärstabilität bezeichnet. Diese initiale Stabilität ist erwiesenermaßen eines der grundlegenden Kriterien zur Erzielung einer Osseointegration (Albrektson et al. 1981, 1998).

Die Primärstabilität wird neben den Knochenverhältnissen und der Aufbereitungstechnik entscheidend durch das Implantatdesign beeinflusst (Büchter et al. 2003, Friberg et al. 1995, Iverson et al. 1988).

Im weiteren Verlauf der Einheilung kommt es zur Anlagerung von Zellen und Proteinen, die unter anderem der Bildung von Knochen dienen. Osteoblasten setzen an der Oberfläche Enzyme frei, wie Fibronectin und Osteonektin, die die Mineralisation regulieren (Jayaraman et al. 2004). Teilweise sind in der frühen Phase der Einheilung Zeichen akuter Inflammation erkennbar (Thomson et al. 1999). Die Osteoblastenadhäsion, ihre Proliferation sowie die Produktion ihrer extrazellulären Matrixproteine sind dabei entscheidend von der Gestaltung der Implantatoberfläche abhängig (Jayaraman et al. 2004). Ähnlich dem Kollagengerüst beim natürlichen Knochenumbau soll das nach Insertion des Implantates entstehende Fibringerüst als Leitstruktur für den neuen Knochen dienen (Davies 1998). Die Gestaltung der Implantatoberfläche ist dabei insofern von großer Bedeutung, als dass durch rauere Oberflächen eine Stabilisierung des Gerüsts erfolgen und die Anlagerung von Knochen gefördert werden soll.

Durch Knochenbildung und -anlagerung in der späteren Einheilphase nimmt die Stabilität wieder zu. Diese Implantatverankerung, die auf Knochenbildung und Knochenremodeling basiert, wird als Sekundärstabilität bezeichnet (Büchter et al. 2003).

Grundsätzlich kann zur Einteilung der Implantatformen zwischen blattförmigen, schraubenförmigen, zylindrischen und konischen Implantaten unterschieden werden (Koeck et al. 2004).

Die blattförmigen Implantate finden hauptsächlich zur Behandlung von Patienten mit einem reduzierten Knochenangebot im Bereich der Implantationsstellen Verwendung.

Dabei wird durch Extension unter Ausnutzung des vorhandenen Knochenangebots eine Druckreduktion angestrebt. Das Implantat wird individuell auf den Kieferknochen adaptiert. Jedoch verliert diese Art von Implantaten im Rahmen der sich stetig verbessernden Augmentationsmethoden zunehmend an Bedeutung.

Eine neuere Modifikation dieser Form stellt die Gruppe der Disk-Implantate dar. Auch diese werden jedoch insbesondere im Bezug auf die Kraftverteilung im Knochen kritisch gesehen (Joos et al. 2000).

Die drei anderen Formen teilen alle das Merkmal der Rotationssymmetrie. Dies hat entscheidende Vorteile bei der Aufbereitung des Implantatlagers. Die chirurgische Aufbereitungstechnik hat eine möglichst stabile Implantatverankerung zum Ziel (Spiessl 1980). Durch die Möglichkeit der Verwendung von genormten Bohrern kann eine relativ hohe Kongruenz zum Implantat erreicht werden, was sich positiv auf die Primärstabilität auswirkt.

Dazu wird zumeist eine sequenzielle Ostektomie mit Bohrern mit stufenweise ansteigendem Durchmesser durchgeführt. Alle Bohrvorgänge finden dabei unter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung statt. Zunächst wird nach Eröffnung und Darstellung des Knochens eine Kieferkammglättung durchgeführt. Dazu dienen kugel- oder birnenförmige Fräsen, die Luer-Knochenzange oder kleine oszillierende Sägen. Ziel sind die Entfernung des narbig-fibrösen Gewebes am oberen Teil der Knochengräte sowie eine unter Umständen erforderliche Nivellierung und Verbreiterung des Alveolarkamms. Der dabei entstehende Höhenverlust muss bei der Planung einkalkuliert werden. Dann folgt die Markierungsbohrung. So wird zumeist mittels eines kleinen Rosenbohrers die in der kombiniert prothetisch-chirurgischen Planung bestimmte Implantatposition festgelegt. Zur exakten Übertragung der gewünschten Position dienen häufig sogenannte Bohr-schablonen. Ein weiterer positiver Aspekt dieser Bohrung ist die Ankörnung der Kortikalis, was die Gefahr des Abrutschens der meist spiralförmigen Pilotbohrer reduziert. Zur Durchführung der Pilotbohrung werden Bohrer von geringem Durchmesser verwendet (ca. 1,5-2mm). Sie dient der Festlegung sowohl der Implantatachse als auch der Länge, wobei beide Parameter später noch korrigiert werden können. Zur Längenorientierung sind auf dem Bohrer Rillen- oder Farbmarkierungen angebracht. Bei vielen Systemen ist bei der Planung der Implantatlänge eine ca. 0,5-1,75mm tiefere Aufbereitung

der Bohrer zu beachten (Schroeder et al. 1994). Die Achse ist oftmals mit Hilfe eines Parallelisierungstiftes beurteilbar, der in das Bohrloch eingeführt wird. Er erleichtert zudem das parallele Bohren eines weiteren Implantates zum ersten. Die nun folgende Normaufbereitung erfolgt in zwei bis drei Schritten mit Normfräsen zunehmenden Durchmessers fast bis zum Erreichen des Implantatdurchmessers. Zum Erzielen einer hohen Primärstabilität sollte der letzte Bohrer einen etwas geringeren Durchmesser aufweisen. Alternativ zur maschinellen ist auch eine Handaufbereitung möglich, die schonender und exakter sein soll (Addiere et al. 1993). Dem gegenüber steht allerdings die Gefahr der Spongiosainfrakturierung durch die Inkongruenz und das Verwackeln der Handbewegungen (Koeck et al 2004).

Diese beschriebene Normaufbereitung findet vor allem im D1- und D2-Knochen, teilweise auch im spongioseren Knochen Verwendung. Diese Einteilung der Knochendichte bezogen auf das Kompakta-/Spongiosa-Verhältnis nach ZARB und LEKHOLM unterscheidet dem Bohrgefühl nach vier Gruppen: D1 (Eichenholz), D2 (Pinienholz), D3 (Balsaholz) und D4 (Styropor) (Lekholm et al. 1985). Beim Knochen vom Typ 1 (D1) handelt es sich um einen homogen kompakten Knochen. Ein Knochen mit einer starken Kompakta und einigen spongiosen Anteilen wird als Typ 2 (D2) bezeichnet, während Knochen vom Typ 3 (D3) hinreichend spongiosen Knochen, von einer dünnen Kompakta umgeben, aufweist. Beim Typ 4 (D4) besteht der Knochen nahezu vollständig aus Spongiosa und weist lediglich eine extrem dünne Kompakta auf. Studien haben jedoch ergeben, dass der Behandler klinisch nur den Unterschied zwischen hart und weich (D1 und D4) wahrnehmen kann (Trisi et al. 1999). Insbesondere beim D4-Knochen müssen unter Umständen andere Methoden angewandt werden, um die Implantatstabilität zu steigern.

Eine Möglichkeit ist eine unterdimensionierte Implantataufbereitung, die eine unvollständige Aufbereitung in der vertikalen oder der horizontalen Richtung beinhaltet. Als eine andere Möglichkeit schlug SUMMERS eine Osteotomtechnik vor, bei der der spongiöse Knochenanteil nicht herausgebohrt, sondern mittels verschiedener Osteotome nach lateral oder sagittal kondensiert wird (Summers 1994, 1995). Dadurch soll bei niedriger Knochenqualität die Primärstabilität erhöht werden. Für Knochen von der Qualität des Unterkiefers wird jedoch durch einfaches Bohren eine signifikant höhere Primärstabilität erreicht (Büchter et al. 2003). Nach der definitiven Tiefenmessung er-

folgt unter Umständen die Formaufbereitung für die Makrostrukturierung der Implantate. Bei den rotationssymmetrischen Implantaten steht dabei das Gewinde im Vordergrund. Teilweise erfolgt vor dem Einbringen das Vorschneiden des Gewindes. Es gibt jedoch auch selbstschneidende Implantate und solche, bei denen das Verwenden eines Gewindeschneiders optional ist. Die Untersuchung von zylindrischen Implantaten im Schweineunterkiefer ergab für das Setzen mit Vorschneiden des Gewindes eine geringere Primärstabilität (Büchter et al. 2003). Anschließend wird das Implantat mittels spezieller Einbringe Hilfen eingebracht. Insgesamt haben sich aufgrund des klinischen Erfolges und der guten Langzeitergebnisse die rotationssymmetrischen Formen durchgesetzt (Carter et al. 1997).

Deutliche Unterschiede gibt es ebenfalls bezüglich der Länge und des Durchmessers von Implantaten. Die Länge variiert von Ausnahmen abgesehen von den mit 6-8 mm als untere Grenze geltenden Maßen bis zu 16-18 mm. Der Indikationsbereich von Implantaten mit der angegebenen Mindestlänge ist jedoch aufgrund kritischer Langzeitprognosen eingeschränkt (Winkler et al. 2000). Die am häufigsten verwandten Implantatlängen betragen zwischen 10 und 15 mm (Koeck et al. 2004). Die Länge der zu verwendenden Implantate wird dabei natürlich von den anatomischen Gegebenheiten wie Knochenhöhe oder Nervverläufe entscheidend beeinflusst. Als Standarddurchmesser von dentalen, enossalen Implantaten haben sich Stärken von etwa 3,5 bis 4,5 mm bewährt (Koeck et al. 2004). Dünnere Implantate zeigen eine deutlich geringere Erfolgsrate (Higuchi et al. 1995, Winkler et al. 2000). Bei Implantaten mit teilweise größerem Durchmesser über 5 mm, wie ihn manche Sofortimplantate aufweisen, muss zur Erzielung eines physiologischen Weichteilabschlusses auf einen ausreichenden interimplantären Abstand geachtet werden (Tarnow et al. 2000). Bei der Wahl des Implantates sollte auch der Durchmesser des zu ersetzenden Zahnes berücksichtigt werden.

Im Laufe der Zeit wurden zur Verbesserung der Einheilung verschiedene Varianten zur makroskopischen Oberflächengestaltung entwickelt. Diese reichen von Lakunen, Poren, Rillen und Perforationen bis zu verschiedenen Gewindeformen. Gewinde haben bei Untersuchungen an zylindrischen Implantaten sowohl zur Erhöhung der Primärstabilität als auch zur Vergrößerung der relativen Oberfläche geführt (Buchs et al. 2001). Teilweise wird durch das Gewinde eine gleichmäßigere Kraftverteilung erreicht. So weisen Implantate mit Gewinde zum Beispiel eine homogenere Belastungsverteilung von kra-

nial nach kaudal als Stufenimplantate (Joos et al. 2000). Während sich bei manchen Implantaten das Gewinde über den ganzen enossalen Bereich erstreckt, beschränkt es sich bei anderen auf den spongiösen Teil, oder die Gewindetiefe nimmt nach apikal hin zu. Dies soll zur gleichmäßigeren Belastungsverteilung den kortikalen Anteil entlasten und die einwirkenden Kräfte mehr auf den spongiösen Teil weiterleiten (Patra et al. 1998). Die Gewindeformen an sich können sehr unterschiedlich sein. Sie sind jedoch oft dem Vorbild der aus der Osteosynthese bekannten Zug- und Druckschrauben nachempfunden. Häufig sind die Kanten des Gewindes zur Druckminderung an diesen Stellen abgerundet (Koeck et al. 2004).

1.4 Mikroskopische Oberflächengestaltung

Neben den durch normale maschinelle Herstellung bedingten Oberflächen von sehr geringer Rauigkeit, die nahezu als glatt bezeichnet werden können, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um dem Mikrorelief von Titanimplantaten eine höhere Rauigkeit zu verleihen. Dadurch wird neben der Vergrößerung der Oberfläche (Falzl et al. 1979) eine deutliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Kontaktes zwischen Knochen und Implantat erreicht (Klokkevold et al. 1997, Pebe et al. 1997, Wenneberg et al. 1997, 1998). Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass durch Modifikation der Mikrorauigkeit die Adhäsion und Proliferation von Osteoblasten und ähnlichen Zellen sowie deren Produktion von Matrixprodukten verbessert werden kann (Grössner-Schreiber 1995, Jayaraman et al. 2004, Kieswetter et al. 1996, Ong et al. 1997). Die gängigen Oberflächenvariationen weisen dabei herstellungsbedingte Unterschiede auf. So kann die Aufrauung der Oberfläche entweder durch ablative oder additive Verfahren erzeugt werden. Zu den letzteren gehört die Titanplasmabeschichtung (TPS). Dabei wird mittels eines Lichtbogens erhitztes Plasma eines Edelgases mit hoher Geschwindigkeit aus einer Düse auf die zu beschichtende Oberfläche gepresst. Diesem heißen Strahl werden über eine Argongaszufuhr Titanhydridpartikel zugefügt. Unter Zersetzung der Hydridpartikel entstehen kleine Metalltropfen, die mit hoher Geschwindigkeit auftreffen und es kommt zum Verschweißen mit der Grundoberfläche. Auf diese Weise wird eine dünne Schicht mit einer ungefähren Rautiefe von $15\mu\text{m}$ erzeugt (Spiekermann 1994). Das poröse Relief zeichnet sich durch eher runde Formen aus. Jedoch wird eine eventuelle Freisetzung von Titanpartikeln durch Ablösung von der Oberfläche unter bestimmten Belastungen diskutiert (Henry et al. 1987). Die abtragenden Verfahren zur Erzeugung eines Mikroreliefs sind zumeist technisch weniger aufwändig.

So können mittels Bestrahlen der Oberfläche mit abrasiven Pulvern Rauigkeiten erzeugt werden. Häufig wird dazu eine Sandbestrahlung durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit ist das Erzeugen eines Ätzmusters. Dazu wird die Titanoberfläche eine bestimmte Zeit lang einer Säure ausgesetzt. Sowohl durch das Bestrahlen als auch durch das Ätzen entstehen eher spitze, zackige Strukturen. Diese beiden Methoden werden auch in Kombination angewandt. Dabei findet zunächst die Bestrahlung und anschließend die Säurebehandlung statt (SLA-Oberfläche), wodurch gleichzeitig eine

Reinigung der Oberfläche nach der Pulverbestrahlung erfolgt. Implantate mit SLA-Oberfläche haben sich in verschiedenen Studien bewährt. So wurden für Implantate mit dieser Oberfläche zum Beispiel bessere Knochen-Implantat-Kontakte als bei TPS-Implantaten nachgewiesen (Buser et al. 1991, Cochran et al. 1996). Die Rauigkeit, die aus diesen ablativen Verfahren resultiert, ist im allgemeinen geringer als bei der TPS-Beschichtung. Sie befinden sich zumeist im Bereich einer mittleren Rauigkeit (Ra) zwischen 3 und 4, während mit dem beschriebenen additiven Verfahren behandelte Oberflächen teilweise Werte von über 6 aufweisen (Koeck et al. 2004). Außerdem wird bei manchen Implantaten durch anodische Oxidation zusätzlich eine Oxidschicht aufgebracht. Des Weiteren ist mittels eines Eximerlasers eine Laserstrukturierung von Titanoberflächen möglich. Dabei entstehen durch Angulation des Lasers zum Implantat gerichtete Mikroretentionen.

Gute Ergebnisse in Studien im Bezug auf die Zelladhäsion und die Matrixproduktion weisen Mikrorillenoberflächen auf. Dabei werden im mikroskopischen Bereich maschinell kleine Querrillen auf enossalen Implantatanteilen erzeugt. Im Nanobereich ist die Titanoberfläche glatt. In diese Rillen sollen sich die Zellen dann einlagern. Ihre Größe orientiert sich daher an der Zellkörpergröße und beträgt etwa 20-30µm. So zeigen Forschungsergebnisse eine bessere Zelladhäsion an den Mikrorillenstrukturen als an glatten Oberflächen (Qu et al. 1996, Anselme et al. 2002). Neueste Untersuchungen belegen sogar eine bessere Adhäsion und Proliferation von „osteoblast-like cells“ als an SLA-Oberflächen (Jayaraman et al. 2004). So scheint die Mikrorillenoberfläche den anderen rauen Oberflächen in dieser Hinsicht überlegen zu sein.

Eine ganz andere Art der Oberflächengestaltung stellt die Beschichtung mit Hydroxylapatit dar. Diese ist von der Rauigkeit her mit der TPS-Oberfläche vergleichbar (Koeck et al. 2004). Sinn ist, die aus anderen Bereichen bekannten, guten biologischen Eigenschaften im Bezug auf die Einheilung zu nutzen. Jedoch sind das Ablösen der Beschichtung sowie ihre geringe Stabilität deutliche Nachteile (Koeck et al. 2004).

1.5 Einheilmodus

Bezüglich des Einheilmodus unterscheidet man zweiphasige von einphasigen Systemen. Beim zweiphasigen Einheilmodus befindet sich das Implantat subgingival, es heilt so ein und muss dann in einer zweiten Operation freigelegt werden.

Bei einphasigen Systemen heilt das Implantat direkt transgingival ein. Es ragt also zum Teil aus der Schleimhaut heraus. Dadurch entfällt die erwähnte Freilegungsoperation.

Bisher wurden auch auf diese Weise inserierte Implantate zumeist während der Einheilphase nicht belastet.

Die geltenden Einheilzeiten für nichtbelastete Implantate werden in der Literatur mit ca. 3 Monaten für den Unterkiefer und 5-6 Monaten für den Oberkiefer angegeben (Adell et al. 1981, Albrektsson et al. 1986, Brånemark et al. 1977).

Zur Verkürzung der Einheilzeit und Reduzierung des Behandlungsaufwandes für den Patienten werden zunehmend Implantatsysteme zur Früh- oder Sofortbelastung entwickelt. Dabei kommen sowohl der Primärstabilität als auch den Osseointegrationsvorgängen der initialen Einheilphase eine besondere Bedeutung zu. Bisher wurde die frühe Belastung von Implantaten kritisch betrachtet. Grund waren wissenschaftliche Studien, die das Risiko einer fibrösen Gewebeumwandlung beginnend von krestal und die Verhinderung einer dortigen direkten Knochenapposition angaben (Albrektsson et al. 1986, 1998, 2001). Dadurch besteht die Gefahr der periimplantären Taschenbildung. Dies ist gerade im Hinblick auf die Sofortbelastung von großem Nachteil, da die krestale Kortikalis bei der Kraftverteilung unter Belastung von besonderer Bedeutung ist (Meyer et al. 1999, 2001). So zeigten Studien unter Belastung einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Kortikalishöhe und der Implantatverlustrate (Gaggl et al. 2004, Meyer et al. 2001).

Neue Studien zeigen, dass nicht die sofortige Belastung an sich die Osseointegration entscheidend beeinflusst. Ausschlaggebend ist das Ausmaß an Mikrobewegungen im Interface zwischen Implantat und Knochen während der Einheilphase (Meyer et al. 2004). Effekt der Mikrobewegungen kann zum einen die Störung des Kontaktes der Knochenzellen zum Implantat mit daraus resultierender Störung der Zellaktivitäten durch deren Ablösung sein. Zum anderen kann eine Osteoplastendeformation abhängig

von der Stärke der Mikrobewegungen ohne Ablösen von der Oberfläche stattfinden (Meyer et al. 2004).

Zur Beschreibung des Ausmaßes der Mikrobewegungen dient die Einheit „Strain“ (Abkürzung ϵ). Sie ist definiert als die relative Verlängerung der Zellen und wird durch Bildung der Differenz zwischen der Ausgangs- und der Endlänge errechnet (Meyer et al. 2003). Befinden sich die Mikrobewegungen in einem Bereich zwischen 500 und 3000 $\mu\epsilon$ findet eine Knochenregeneration statt (Frost 1982). Nebenbei dient also ein Minimum an Krafteinwirkung von 500 $\mu\epsilon$ sogar der Aufrechterhaltung des Knochens. Daraus folgt, dass eine Sofortbelastung prinzipiell möglich ist, die Schwelle des kritischen Strainwertes bei der Belastung jedoch zur Vermeidung von Störungen der Einheilung, wie der Bildung von periimplantären Taschen, nach Möglichkeit an keiner Stelle des Implantates überschritten wird.

Die Frage, ob eine Osseointegration bei Einheilung unter Belastung erfolgen kann, wurde von mehreren Autoren diskutiert. Einen Überblick darüber gab Szmukler-Moncler mit seinen Mitarbeitern in einem Review (Szmukler-Moncler et al. 1998). Dass die Form des Implantates einen entscheidenden Einfluss auf die Krafteinleitung hat, ist inzwischen wissenschaftlich belegt (Joos et al. 2000).

In der jüngeren Designforschung hat die Finite-Elemente-Methode (FEM) (Joos et al. 2000, Meyer et al. 2001) zunehmend an Bedeutung gewonnen sowohl zur Beurteilung vorhandener Formen als auch zur Entwicklung neuer Implantate, insbesondere zur Sofortbelastung.

Zur Anwendung dieser Methode müssen zunächst die Geometrie der Körper und die der angrenzenden Gewebe möglichst exakt wiedergegeben werden und die physikalischen Eigenschaften wie das E-Modul und die Querkontraktionszahl der beteiligten Gewebe und Materialien bekannt sein. Anhand dieser Daten erstellt ein spezielles Computerprogramm (CAGOG) dann ein FE-Modell der Implantatgeometrie. Zur Modellherstellung wird das Implantat (zumeist) in horizontale Schnitte zerteilt, die einen möglichst geringen Abstand voneinander haben sollen, um jede geometrische Veränderung zu erfassen. Das Programm erstellt basierend darauf das FE-Netz. Der umgebende Knochen kann dabei zusätzlich als kortikaler und spongiöser Knochen in die Berechnungen miteinbezogen werden. So können verschiedene Positionen des Implantates in verschieden konstruierten Knochengeweben simuliert werden.

Mit Hilfe des Finite-Element-Programmes können nun numerische Untersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen sowohl lineare als auch geometrisch-nichtlineare und material-nichtlineare Berechnungen. So können zum Beispiel verschiedene Belastungssituationen des Implantates im Knochen simuliert werden, indem das Programm definierte Kräfte auf das Implantat in vorher festgelegter Umgebung wirken lässt. Anschließend kann exakt die Verteilung der Kräfte über die gesamte Implantatoberfläche berechnet werden.

Auf diese Weise ergaben Untersuchungen einiger bereits auf dem Markt befindlicher Implantatformen, dass diese keine optimale Strainverteilung aufweisen (Joos et al. 2000). Es hat sich dabei herausgestellt, dass das Design bezüglich der Strainverteilung drei Hauptbereiche berücksichtigen muss, innerhalb der sich die Werte tendenziell gleichen: die kortikale Durchtrittszone, die spongiöse Mittelzone und die apikale Zone. Diese Unterteilung ist annähernd auf den Implantatkörper übertragbar, indem den genannten Zonen die Implantatschulter und der Implantathals bzw. der initiale Korpusanteil, der Implantatkorpus und die Spitze entgegengestellt werden.

Es wurden bei zylinderförmigen Implantaten mit Gewinde für einen normalen Alveolarkamm mit guter Knochenqualität gestiegene Strainwerte im Bereich nahe der Implantatschulter ermittelt (Meyer et al. 2001), was die schon erwähnte besondere Funktion dieser Region im Bereich der krestalen Kortikalis aufgreift.

Diese FE-Modell-Untersuchungen zeigen nochmals den entscheidenden Einfluss der Implantatform auf die Krafteinleitung in den Knochen und die davon abhängige Entstehung von Mikrobewegungen.

Zur störungsfreien Osseointegration unter Belastung durch physiologische, Osteoblasten-aktivierende Mikrobewegungen ist also eine gleichmäßige Belastungsverteilung des Implantates auf den Knochen erforderlich. Grundvoraussetzung für diese Verteilung ist eine initiale Implantat-Knochen-Kongruenz, über die die Belastungen verteilt und weitergeleitet werden können. Daraus resultiert eine entscheidende Bedeutung der zunächst belastungsunabhängigen Primärstabilität und der initialen Phase der Osseointegration im Bezug auf die Sofortbelastung. Der große generelle Einfluss der Primärstabilität auf die Osseointegration ist ohnehin bekannt (Friberg et al. 1999).

Es gibt jedoch nur wenige Studien, die die Primärstabilität und beginnende Osseointegration der frühen Einheilphase der zur Sofortbelastung konzipierten Implantate iso-

liert unter rein designabhängigen Kriterien beschreiben. Es stellt sich nämlich die Frage, ob die neuen Implantate bezogen auf die makroskopische und die mikroskopische Form genauso gut ins das Gewebe integriert werden wie die etablierten Formen, die zunächst ohne Belastung einheilen. Daher war es Ziel dieser Studie, das frühe Osseointegrationsverhalten zweier verschiedener Implantatsysteme unabhängig von mechanischen Einflüssen in vivo zu untersuchen. Dabei handelt es sich zum einen um ein bewährtes, zylindrisches Implantat mit SLA-Oberfläche zur zweizeitigen Einheilung und zum anderen um ein konisches Implantat mit der beschriebenen Mikrorillenstruktur, das mittels Finite Elements Analyse speziell zur Sofortbelastung design wurde.

Zur Untersuchung wurden die Implantate in die Tibiaknochen von Göttinger Minischweinen inseriert. Es wurden dazu sowohl fotografische, histologische und histomorphometrische als auch rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Die Implantate wurden dabei zufällig verteilt in die identischen Knochenregionen derselben Versuchstiere eingebracht. Beide Implantattypen wurden nach dem gleichen Prinzip, der sequenziellen Ostektomie, inseriert. Die Einheilzeit fand bedeckt und frei von okklusaler Belastung statt. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass die Ergebnisse und beobachteten Phänomene bei der Untersuchung des Osseointegrationsprozesses mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Unterschiede im Implantatdesign als einzige variable Komponente des Versuchssystems zurückgeführt werden können.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Das Versuchstier

Im Rahmen der Versuche wurden 8 Göttinger Minischweine mit einem Alter von 14 bis 18 Monaten operiert (Abb. 1). Das durchschnittliche Gewicht der Schweine betrug 35 kg. Gehalten wurden sie während der Studie im Tierstall des Universitätsklinikums Münster, wo sie mit normalem Tierfutter ernährt wurden. Postoperativ wurden die Tiere sieben Tage lang antibiotisch behandelt. Dazu wurden alle 48 Stunden 2,5 ml Tardomycel® (Benzylpenicillin/Dihydrostreptomycin) der Firma BayerVital, Leverkusen, Deutschland, subkutan verabreicht, um Infektionen während der Einheilphase der Implantate zu vermeiden. Nach den ersten Tagen post OP wurde eine Untersuchung auf Wundheilungsstörungen und Infektionen durchgeführt. Weiterhin wurde der allgemeine Gesundheitszustand zweimal wöchentlich überprüft.

Diese Versuchstiere weisen an den Tibiaknochen eine dem menschlichen Kieferknochen annähernd vergleichbare Knochenqualität auf. Es ist spongiöser Knochen vorhanden, eingebettet in eine Kompakta. Bei kleineren Versuchstieren sind solche Knochenqualitäten nicht gegeben.

Die Knocheneinheilung im Minischweinmodell eignet sich im Besonderen zur Beurteilung der Osseointegration von oralen Implantaten (Buser et al. 1991, 1998). Andere Tiere mit ähnlichen Knochenstrukturen wie Hunde oder Affen wurden unter anderem aus Gründen der aufwändigeren Haltung nicht ausgewählt.



Abb. 1: Operation eines Göttinger Minischweins im Tier-OP

2.2 Implantatdesign

Eines der in dieser Studie untersuchten Implantate gehört zum ITI-System der Firma Straumann® GmbH, Freiburg, Deutschland (Abb. 2). Dieses System wurde von Schroeder und Sutter zunächst als transgingivaler Hohlzylinder mit rauer Oberfläche entwickelt und ist in der Entwicklung der modernen Implantologie von großer Bedeutung (Schroeder et al. 1978, Schroeder 1979). Diese Rauigkeit wurde damals durch Beschichtung im bereits beschriebenen Plasmaflameverfahren erreicht.

Ziele der Hohlzylinderform waren die Minimierung des Knochendefektes sowie die Vergrößerung der Oberfläche und damit der Kontaktfläche zum Knochen.



Abb. 2: Implantat des ITI-Systems

Aufgrund von negativen Erfahrungen wie der Nekrose des zentralen Konchenanteils im Bereich der Aussparung der Hohlschraube wurde das System weiterentwickelt. Resultat ist die ITI-Vollschraube, die ihren Vorgänger ablöste (Behneke et al. 1997, 2000). Die im Rahmen dieser Untersuchungen verwandten Implantate haben eine Länge von 10 mm und einen Durchmesser von 4,1 mm an der Implantatschulter. Zur Herstellung wurde reines Titan verwendet.

Es handelt sich um ein zweiteiliges Implantat mit glatter Oberflächenstruktur im Bereich der Schulter. Der enossale Teil weist eine ablative, gestrahlte und geätzte (SLA-) Oberfläche auf. Die Grundform ist zylindrisch. Als Makrostrukturierung ist das Implantat mit einem nicht selbstschneidenden Gewinde ausgestattet.

Die Verbindung zum prothetischen Aufbau erfolgt beim ITI-System über das bereits in der Einleitung erwähnte Oktasystem mit Innenkonus, um ausreichende Rotationsstabilität zu gewährleisten.

Bei dem anderen Implantattyp (ILI= Immediately loaded implant) handelt es sich um ein neues, zur Sofortbelastung konzipiertes Implantat der Firma Medartis AG, Basel, Schweiz (Abb. 3). Es weist eine konische Grundform auf.

Weiterhin ist das Implantat mit einem selbstschneidenden, progressiven Gewinde mit charakteristischem Design ausgestattet. Dadurch sollen ein direkter Kontakt zum Knochen und eine optimale Knochendeformation bei Belastung im periimplantären Gewebe erreicht werden (Meyer et al. 2004). Das makroskopische Design wurde mit Hilfe der Finite Elemente Analyse entwickelt (siehe Einleitung).

Ziel war die homogene Strainverteilung über die Implantatoberfläche zur Erzielung physiologischer Strainwerte unter Belastung

(Abb. 4). Die Relationen zwischen Implantatkörper, Gewinde und Oberflächenkrümmung wurden mittels der FEM speziell dazu berechnet. Die transversale Relation zwischen Kern und Gewinde beträgt 1 : 1,2. Die mikroskopische Oberfläche weist Mikrorillen von 20-30 μm in der Tiefe und 40 μm in der Breite auf. Im Nanobereich ist die Oberfläche glatt.

Die Länge der in der Studie eingebrachten Implantate beträgt 10 mm, die Breite 4,1 mm an der Implantatschulter. Es wird ebenfalls aus reinem Titan gefertigt.

Damit sind die beiden Implantattypen im Bezug auf ihre Abmessungen und das Material identisch.



Abb. 3: Implantat des ILI-Systems

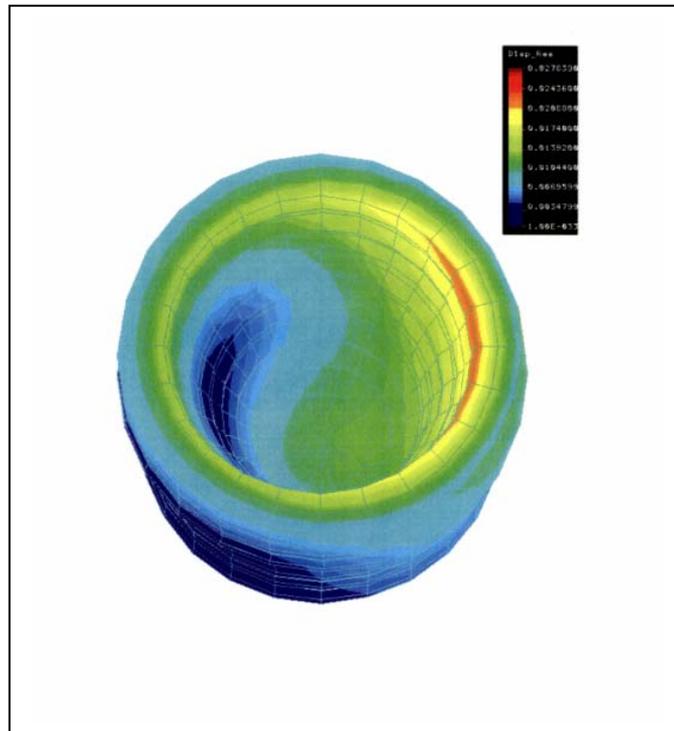


Abb. 4: FE-Modell der strain-Verteilung bei vertikaler Belastung eines ILI-Implantates

2.3 Chirurgisches Vorgehen

Die chirurgischen Eingriffe wurden in einem tiermedizinischen Operationssaal unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Zunächst wurden die Tiere mittels intramuskulärer Injektion von 10 mg/kg Ketamin, 0,006 ml/kg Atropin und 0,003 ml/kg Stresnil sediert. Dann erfolgte die sichere Lagerung auf dem OP-Tisch. Das Operationsfeld wurde mit sterilen Tüchern abgeklebt und mit Alkohol desinfiziert. Zur Schmerzausschaltung wurden 4ml



Abb. 5: Freigelegter Tibiaknochen

Lokalanästhetikum (2%iges Lidocain mit 12,5 µl/ml Epinephrin, Xylocain/ Adrenalin®, der Firma Astra, Wedel, Deutschland) in die betreffenden Areale injiziert. Anschließend erfolgten die Inzision der Haut und die Darstellung der linken und rechten Tibiadiaphysen durch Präparation eines Haut-Fascia-Lappens (Abb. 5). Die Präparation der Implantatlager erfolgte nach Anleitung der Hersteller (ILI: Medartis® AG, Basel, Schweiz und ITI: Straumann® GmbH, Freiburg, Deutschland).

Vom Prinzip her wurde gemäß dem in der Einleitung beschriebenen Verfahren der sequenziellen Ostektomie bei guter Knochenqualität vorgegangen (siehe auch dort) (Abb. 6). Nach der Knochenglättung wurde zur Festlegung der Insertionsstelle mit einem Rosenbohrer eine kleine Markierungsbohrung gesetzt. Damit wurde außerdem dem folgenden längeren Instrument ein sicherer Ansatzpunkt verschafft und das Risiko des Abrutschens ver-



Abb. 6: Präparierte Implantatlager

ringert. Nach der Pilotbohrung erfolgte die schrittweise Aufbereitung der Implantatlager mit standardisierten Bohrern zunehmenden Durchmessers aus dem jeweiligen Implantatsatz. Dies waren für die Implantate des ITI-Systems Bohrer von 1,5 mm, 2,2 mm, 2,8 mm und abschließend 3,5 mm Durchmesser. Zur Normaufbereitung für die ILI-Implantate wurden aufeinanderfolgend zwei verschiedene Bohrer verwandt. Dabei handelte es sich um parabolische Bohrer, die sich im Durchmesser und in der Form unterschieden. Auch hier hatte das zuletzt benutzte Instrument wie im ITI-System einen geringfügig kleineren Durchmesser als das Implantat selbst. Die Differenz zwischen Instrument und Implantat betrug hier genau 0,7 mm. Der erste Bohrer wies eine Stärke von 2,2 mm auf, der zweite eine Stärke von 2,8 mm und der dritte war 3,5 mm stark.

Bei beiden Implantattypen wurde auf die Verwendung eines Gewindeschneiders verzichtet. Alle Bohrvorgänge fanden unter ständiger Kühlung durch Spülung mit steriler Kochsalzlösung zur Vermeidung von Gewebeschäden durch Überhitzung statt. Anschließend wurden die Implantate vorsichtig per Hand mit einer Knarre in die Tibiadiakondylen eingedreht,

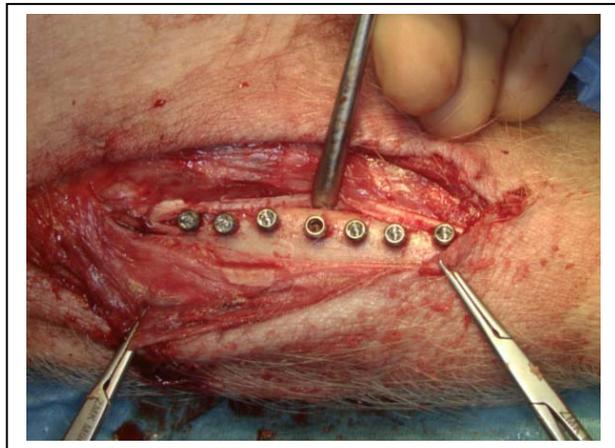


Abb. 7: In den Tibiaknochen inserierte Implantate

bis sie vollständig im Knochen eingebettet waren (Abb.7). Nach dem Setzen befand sich die Implantatschulter 1mm oberhalb der Knochengrenze. Die beiden Implantattypen wurden dabei zufällig auf die Versuchstiere verteilt.

Schließlich wurden Periost, Faszie und Haut durch Einzelknopfnähte verschlossen. Dazu wurden resorbierbare Fäden verwandt (Vicryl®4.0, der Firma Ethicon, Norderstedt, Deutschland).

Postoperativ erhielten die Tiere sieben Tage lang eine Antibiose. 2,5 ml Tardomycel® (Benzylpenicillin/Dihydrostreptomycin) der Firma BayerVital, Leverkusen, Deutschland wurden alle 48 Stunden subkutan verabreicht, um Störungen des Einheilprozesses durch Infektionen zu vermeiden.

Die Tiere wurden nach den ersten postoperativen Tagen auf Wundheilungsstörungen und Infektionen untersucht. Weiterhin wurde ihr allgemeiner Gesundheitszustand

zweimal wöchentlich überprüft. Nach einer Einheilzeit von 7 Tagen wurde die erste Hälfte der Tiere, denen sowohl ITI-, als auch ILI-Implantate inseriert worden waren, mittels intrakranieller Injektion einer Überdosis T 61 getötet. Die zweite Hälfte der Tiere, denen ebenfalls beide Implantattypen inseriert worden waren, wurden nach einer Einheilzeit von 28 Tagen auf die gleiche Weise getötet.

Probenblöcke, bestehend aus implantatbesetzten Knochen und umliegendem Gewebe, wurden entnommen und das Weich-

gewebe von den Proben entfernt. Anschließend wurden so ca. 1,5 cm x 0,6 cm x 1,5 cm große Knochenblöcke mit jeweils einem Implantat in deren Zentrum zurechtgeschnitten (Abb. 8).

Die so präparierten Proben wurden zur Konservierung in Schafferscher Lösung fixiert. Diese setzt sich aus 96%iger Ethanol- und 30%iger Formaldehydlösung im Verhältnis 2:1 zusammen.



Abb. 8: Fertiger Probenblock mit Implantat

2.4 Histologie

Zur histologischen und histomorphometrischen Beurteilung der Implantate im Gewebe war die Herstellung von mikroskopierbaren Schnittpräparaten notwendig. Diese umfasste die Einbettung in Technovit 9100 Neu® der Firma Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Hanau, Deutschland, die Herstellung von Präparaten im Trenn-Dünnschliffverfahren sowie deren Einfärbung und Fixierung auf Objektträgern.

2.4.1 Einbettung

Zunächst musste die vollständige Dehydratation der Proben erfolgen. Dies stellt eine wichtige Grundvoraussetzung für die Einbettung in Technovit® 9100 Neu dar, da ein verbliebener Wasserrest die sonst klare Lösung des Technovit® 9100 Neu durch Bildung eines weißlichen Niederschlages trübt und die chemischen Eigenschaften negativ beeinflusst. Dazu wurden die Proben erst einmal durch dreimaliges Einlegen in eine 0,2 molare Sörensen-Pufferlösung (pH-Wert: 7,2) gewaschen und so von der Schafferschen Lösung befreit. Zur Herstellung dieser Pufferlösung werden 22,45 g wasserfreies Di-Natriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) und 5,95 g ebenfalls wasserfreies Kaliumhydrogenphosphat (KH_2PO_4) auf einem Magnetrührer in einen mit 1 l destilliertem Wasser gefüllten Messkolben eingerührt. Die fertige Lösung sollte kühl und nicht länger als 2 Wochen gelagert werden. Da dieser Puffer im pH-Bereich von 6,0-7,6 und somit im Bereich des physiologischen Gewebs-pH puffert, eignet er sich gut zur schonenden Reinigung von Gewebeproben.

Zur gewebeschonenden Entwässerung wurde eine mehrstufige Alkoholreihe mit Ethanol, Isopropanol und Xylol durchgeführt (Tabelle 1.)

| Reihenfolge: | |
|---------------------------|--------------------------|
| <u>Medium</u> | <u>Dauer der Einlage</u> |
| 1. Sörensen-Puffer | 1 Stunde |
| 2. Sörensen-Puffer | 1 Stunde |
| 3. Sörensen-Puffer | 1 Stunde |
| 4. 30% Ethanol | 6 Stunden |
| 5. 50% Ethanol | 10 Stunden |
| 6. 70% Ethanol | 10 Stunden |
| 7. 90% Ethanol | 10 Stunden |
| 8. 96% Ethanol | 10 Stunden |
| 9. 100% Isopropanol | 10 Stunden |
| 10. 100% Isopropanol | 10 Stunden |
| 11. Xylol | 10 Stunden |
| 12. Basislösung Technovit | 6 Stunden |

Tabelle 1.: Alkoholreihe zur Dehydratation der Proben

Diese Alkoholreihe ist Ergebnis von mehreren Testläufen mit nicht implantatbesetzten Gewebeblöcken und gewährleistet eine störungsfreie Einbettung durch sorgfältige Dehydratation ohne Gewebsschädigung. Von besonderer Bedeutung zur Verhinderung der genannten Niederschlagsbildung ist die abschließende Lagerung in reinem Xylol.

Nach Durchlaufen der Alkoholreihe wurden die Proben über einen Zeitraum von 6 Stunden in Technovit® 9100 Neu-Basislösung eingelegt, um bei der folgenden Einbettung eine bessere Durchdringung mit der Einbettflüssigkeit zu erreichen.

Im Weiteren erfolgte die Einbettung der Knochenblöcke mit Technovit® 9100 Neu der Firma Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Deutschland. Hierbei handelt es sich um ein System zur Einbettung von mineralisierten Geweben. Es eignet sich speziell zur Aufbereitung von lichtmikroskopisch zu untersuchenden Proben und zur Probenherstellung für die Trenn-Dünnschlifftechnik. Es ist auf Methylmetacrylat-(MMA)-basis und härtet durch eine chemische Polymerisationsreaktion unter Sauerstoffabschluss aus. Vermittelt wird diese Reaktion durch ein Katalysatorsystem bestehend aus Peroxid und Amin.

Neben der stabilisierten MMA-Basislösung und dem aus zwei Komponenten bestehenden Härterssystem besteht das System aus einem Polymerisationsregler und Polymethyl-

metacrylat-(PMMA)-Pulver, welche eine gesteuerte Polymerisation bei Kälte ermöglichen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Abbindereaktion zur vollständigen Ableitung der Polymerisationswärme optimal bei -8 °C bis -20 °C abläuft.

Das Technovit® 9100 Neu erlaubt zudem das nachträgliche Färben der angefertigten Schnitte. Die Polymerisationsmischung des Technovit besteht aus zwei Stammlösungen, die sich aus pulverförmigen und flüssigen Komponenten zusammensetzen. Die Stammlösungen werden als Stammlösung A und Stammlösung B bezeichnet, deren aufgeführte Ansetzung aus der Gebrauchsinformation der Firma Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Hanau, Deutschland entnommen wurde. Zur Herstellung der Stammlösung A wurden 400 ml Basislösung in einen 500 ml Messkolben gefüllt. 80 g Pulver der Materialnummer 2 wurden schrittweise auf dem Magnetrührer zugegeben und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Anschließend wurde unter Rühren ein Gemisch bestehend aus 4 g Härter 1 (Materialnummer 3) und 3 g Pulver (Materialnummer 2) hinzugefügt. Der Messkolben wurde bis zur 500 ml Eichmarke aufgefüllt und solange auf dem Magnetrührer belassen, bis die Lösung klar war (Dauer 20- 40 Minuten). Die fertige Stammlösung A zeichnet sich durch eine visköse Konsistenz aus.

Zur Herstellung der Stammlösung B wurden 4 ml Härter 2 (Materialnummer 4) mittels Pipette in einen 50 ml Messkolben gegeben, 30 ml Basislösung hinzugefügt und auf dem Magnetrührer gemischt. Danach wurden mit der Pipette 2 ml Regler (Materialnummer 5) zugefügt, der Messkolben mit Basislösung auf 50 ml aufgefüllt und die Lösung auf dem Magnetrührer gerührt. Die Stammlösung B ist klar und dünnflüssig.

Die fertigen Stammlösungen wurden in einer Braunglasflasche mit Schraubverschluss bei 4 °C gelagert. Unmittelbar vor dem Einbetten wurden die gekühlten Stammlösungen im Verhältnis 9 Volumenanteile der Stammlösung A (Messzylinder) und 1 Volumenanteil der Stammlösung B (Pipette) in einem Becherglas gemischt. Die einzubettende Probe wurde in das dafür vorgesehene zylinderförmige Einbettgefäß von 4,5 cm Höhe und 2 cm Breite gegeben und dort so am Boden des Gefäßes orientiert, dass die Längsachse des im Knochen befindlichen Implantates und der Gefäßboden parallel zueinander waren. Diese Ausrichtung der Probe erleichtert später die Anfertigung von Schnitten in der Implantatlängsachse.

Anschließend wurden die Proben mit dem Polymerisationsgemisch übergossen, in einem gekühlten Exsikkator evakuiert und dort für 10 Minuten belassen, bevor die Einbettgefäße luftdicht verschlossen wurden. Die Polymerisation erfolgte bei 4 °C über einen Zeitraum von vier Tagen. Danach wurden die ausgehärteten zylinderförmigen Probenblöcke aus den Einbettgefäßen entnommen.

Der implantatferne Zylinderboden wurde mit Hilfe einer Drehbank abgedreht, um eine plane, aber raue Oberfläche zur besseren Fixierung mit Klebewachs an der Halterung der Säge zu erhalten.

2.4.2 *Schnittherstellung*

Die verwandte Säge 3241 der Well® Diamant-Drahtsägen GmbH, Mannheim, Deutschland ist eine Drahtumlaufsäge, bei der ein auf die Drehtrommel aufgewickelter Draht über eine Umlaufrolle ca. dreißig Umdrehungen aus dem Sägehäuse heraus und dann über einen Umkehrpunkt dieselbe Umdrehungsanzahl in entgegengesetzter Richtung zurückläuft (Abb. 9). Zur Kühlung während des Sägevorgangs taucht die Umlaufrolle zum Teil in ein Wasserbad, durch das der Draht dann beim Passieren der Umlaufrolle läuft.

Die Einspannvorrichtung, in die zu schneidende Proben eingeschraubt werden, ist fest mit der Sägenrundplatte verbunden und befindet

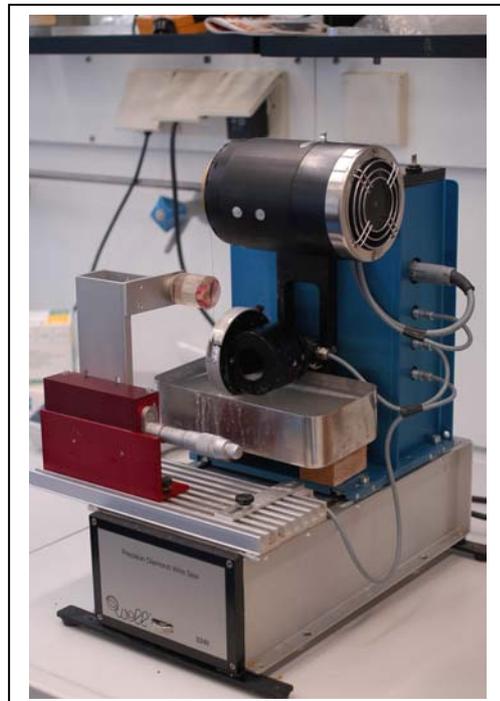


Abb. 9: Diamantdrahtsäge 3241®

sich der Höhe nach zwischen der Drehtrommel und der Umlaufrolle. Mittels einer Mikrometerschraube kann die Position der Halterung in der Horizontalen zur Einstellung der gewünschten Schnittdicke verstellt werden. Die Drehtrommeleinheit mit dem Elektromotor und die Umlaufrolle mit dem darunter befindlichen Wasserbad befinden sich auf dem Sägeschlitten.

Dieser ist auf Schienen gelagert, die auf der Sägenrundplatte montiert sind und kann über diese an die Probe herangeführt werden. Der gewünschte Vorschub des Sägeschlittens kann durch das mittels Justierschraube am vorderen Sägenfuß einstellbare Gefälle der Sägenrundplatte erzielt werden. Die Stärke des Gefälles war anhand einer auf dem

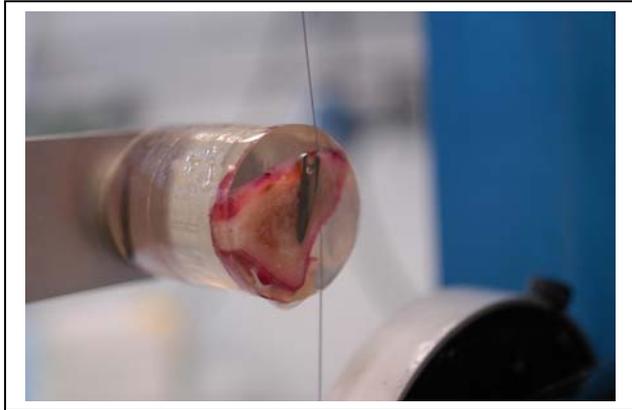


Abb. 10: Schnittherstellung

Sägeschlitten angebrachten Wasserwaage ablesbar. Um die Gleichmäßigkeit des Vorschubes zu gewährleisten mussten die Schienen regelmäßig gesäubert und geölt werden. Auf die Drehtrommel können verschieden dicke und unterschiedlich gekörnte Diamantdrähte aufgezogen werden. Der verwandte Draht hatte einen Durchmesser von 0,22 mm und eine Körnung von 40 μm . Die Schnittdicke der hergestellten Proben betrug 43- 50 μm (Abb. 10).

Das Aufziehen des Drahtes auf die Drehtrommel wurde nach den Herstellerangaben aus der Bedienungsanleitung der Firma Well® Diamant-Drahtsägen GmbH, Mannheim, Deutschland durchgeführt. Dazu wurde die Drehtrommel ohne zu verkanten in die Vorrichtung des Aufwickelgerätes 33 geschraubt und mit der Drehkurbel bis zum Anschlag herausgedreht. Die Trommel mit dem aufzuwickelnden Diamantdraht wurde in die dafür vorgesehene Halterung eingesetzt.

Anschließend wurde der Draht ein Stück herausgezogen, um die Umlenkrolle gerade auf die erste Windung der Drehtrommel geführt und mittels der dortigen Imbusschraube fixiert. Dann wurden 36 Windungen auf die Trommel aufgezogen. Mit Hilfe von zwei Klemmchen, die in die dafür vorgesehenen Öffnungen eingeführt wurden, wurde der aufgezogene Draht auf der Drehtrommel fixiert. Danach wurde der Draht abgetrennt und mit der am anderen Ende der Trommel befindlichen Imbusschraube befestigt. Die Drehtrommel wurde aus dem Aufwickelgerät 33 entfernt. Als vorbereitende Maßnahme zur Aufnahme der Drehtrommel wurde die Aufnahmenarbe der Säge über den Umkehrpunkt hinaus bis zum Anschlag in das Gehäuse eingedreht, um einen genügenden Nach-

lauf des Drahtes zu gewährleisten. So konnte ein frühzeitiges Reißen des Drahtes verhindert werden. Anschließend wurde die Trommel unverkantet eingeschraubt. Die Umlaufrolle der Säge wurde angehoben und die Drahtschleife in die Führung eingebracht. Nach Entfernen der Klemmchen wurde die Drehtrommel manuell so weit aus dem Anschlag gelöst, bis sie wieder leicht gängig war. Abschließend wurden auf der Drehtrommel und der Umlaufrolle Spritzschutze angebracht. Dann war die Säge betriebsbereit. Die Umdrehungsgeschwindigkeit konnte über einen auf dem Bedienelement am Sägeschlitten angebrachten Regler eingestellt werden. Nach Lösen der Schlittenverriegelung und Einstellung der Schnittdicke wurde der Sägeschlitten mit niedriger Umdrehungszahl langsam in Kontakt zum Probenblock gebracht. Nach sicherer Führung des Drahtes durch den vorsichtigen Anschnitt konnte die Säge mit fast maximaler Geschwindigkeit arbeiten. Die Dauer zur Herstellung eines Schnittes war vom Grad der Drahtabnutzung abhängig und betrug in der Regel 20 bis 25 Minuten. Bei einer Sägedauer von 40 Minuten wurde der Draht erneuert. Insgesamt wurden auf diese Weise 4-5 Schnitte pro Implantat angefertigt.

2.4.3 Färbung der Schnitte

Zur besseren Beurteilung der Gewebe- und Zellstrukturen bei der lichtmikroskopischen Auswertung wurden die einzelnen Schnittpräparate mit zwei verschiedenen Farbstoffen bearbeitet. Dabei handelte es sich zur Darstellung der Kalzium-haltigen mineralisierten Gewebe um Alizerinrot S® der Firma Chroma-Gesellschaft BmbH & Co. KG, Münster, Deutschland und um Brilliant-Kresylblau® der Firma Merck, Darmstadt, Deutschland zur speziellen Anfärbung der bindegewebigen Strukturen.

Die verwandte Alizerinrot S®-Lösung wurde zunächst durch schrittweises Hinzufügen von 1 g des pulverförmigen Alizerinrot S® in 100 ml Sörensen-Puffer auf dem Magnetrührer hergestellt, so dass eine 1%-ige Lösung des pH-Wertes 7,2 entstand.

Der Färbemechanismus mineralisierter Gewebe beruht auf der pH-abhängigen Lösung von Kalziumionen aus den Kristallen und deren Bindung an die Alizerinrot S®-Moleküle. Diese bilden mit den zweiwertigen Kationen Chelat-Komplexe, welche die typisch rötlich-orange Färbung der kalziumhaltigen Gewebe bedingen (Romeis et al. 1989). Je nach Mineralisationsgrad der anzufärbenden Gewebe ist ein ausreichend nied-

riger pH-Wert der Farbstofflösung zur Auslösung der Kalziumionen aus den Kristallen zu wählen. Zur Darstellung amorpher Ablagerungen ist ein pH-Wert 8,5 ausreichend, während bei Vorliegen von Apatitkristallen ein pH-Wert um 4 vonnöten ist (Romeis et al. 1989). Um die frischen, teils noch amorphen Ablagerungen an der Implantatoberfläche genau beurteilen zu können und dennoch die ausgereiften Knochen- und Trabekelstrukturen des periimplantären Gewebes darzustellen, wurde die Lösung mittels 60 %iger Essigsäure auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt. Diese Farbstofflösung wurde in eine Petrischale gegeben und die zu färbende Probe mittels Pinzette vollständig eingetaucht und so zwei Minuten belassen. Anschließend wurde die Probe mit destilliertem Wasser abgewaschen.

Die zweite Färbung mit Brilliant-Kresylblau® diente der Darstellung der bindegewebigen Strukturen (Romeis et al. 1989), die sich daraufhin bläulich-violett präsentierten. Der Farbstoff lag vom Hersteller in 1%iger Lösung vor und wurde zunächst mit destilliertem Wasser verdünnt.

Die nun 0,1%ige Lösung wurde ebenfalls in eine Petrischale gegeben und die Proben wurden darin eingelegt. Jedoch genügte hier eine Verweildauer von 10 Sekunden im Farbstoffbad. Nach dem Abspülen mit destilliertem Wasser konnten die Proben auf die Objektträger zur lichtmikroskopischen Untersuchung aufgebracht werden.

2.4.4 Eindeckeln

Zur Fixierung der Schliffpräparate auf den Glaträgern wurde Kaiser`s-Glycerin® der Firma Merck, Darmstadt, Deutschland verwandt. Dieser thermoplastische, bei Raumtemperatur harte Stoff wurde zunächst durch Einbringen der Flasche in ein heisses Wasserbad verflüssigt. Dann wurde eine geringe Menge der klaren, mittel-viskosen Flüssigkeit mit einer Pipette mittig auf dem Objektträger aufgebracht. Anschließend wurde das gefärbte Schliffpräparat darauf gelegt und leicht angedrückt.

Die Präparatoberfläche wurde mit Kaiser`s-Glycerin® bedeckt und der gläserne Trägerdeckel unter leichtem Druck aufgebracht. Nach Entfernen der seitlichen Überschüsse erstarrte das Kaiser`s-Glycerin® wieder, und die Präparate konnten lichtmikroskopisch untersucht werden.

2.4.5 Lichtmikroskopie

Das Lichtmikroskop Axioplan2® der Firma Zeiss, Göttingen, Deutschland diente zur histologischen und histomorphometrischen Auswertung. Die mikroskopischen Bilder wurden mit der auf Höhe des Okkulars integrierten Kamera Axioplan MRC® erstellt und auf einen angeschlossenen Personal Computer übertragen. Mit der dazu passenden Software Axiovision 3.1.2.1® wurden die Bilder bearbeitet und abgespeichert. Zur histologischen Beurteilung wurde zumeist eine 40fache, zur speziellen Darstellung einzelner Abschnitte eine 80fache Vergrößerung verwandt. Die histomorphometrische Auswertung wurde unter 40facher Vergrößerung durchgeführt.

Neben der konventionellen Mikroskopie erfolgte mit dem Axioplan2® zudem die fluoreszenz-mikroskopische Untersuchung der Proben ohne Markierung. Dabei wurden die Filter 510-560 nm (green filter), 450-490 nm (blue filter), 355-425 nm (violet filter) und 340-380 nm (UV filter) der Firma Zeiss, Göttingen, Deutschland verwandt.

2.5 Photographische Aufnahmen

Es wurden außerdem von jedem Dünnschliffpräparat vor dem Eindeckeln 3 photographische Aufnahmen erstellt, ein Bild von dem ungefärbten Präparat, eines nach der Färbung mit Alizerinrot S® und ein drittes nach der anschließenden Färbung mit Brillant Kresylblau®. Dazu wurde der Dünnschliff auf einen Lichtkasten gelegt und die Kamera mit einer

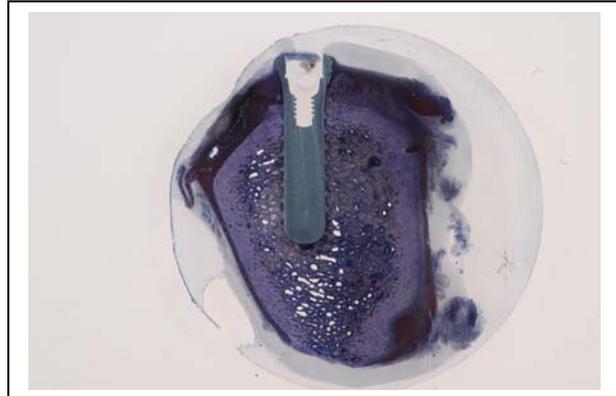


Abb. 11: Photographische Aufnahme eines gefärbten Dünnschliffpräparates der ITI-Gruppe nach 28 Tagen

Retrostange darüber fixiert. Dann wurde das Bild mit einem Vergrößerungsfaktor von 1,5 erstellt (Abb.11). Bei der verwandten Kamera handelte es sich um den Typ N 100® der Firma Nikon, Tokyo, Japan mit dem Objektiv Mikronikron 105® derselben Firma.

2.6 Rasterelektronenmikroskopie

Zunächst wurden die implantatbesetzten Knochenproben, sieben von jedem der beiden Implantattypen, mit einer Rasierklinge in der Mitte geteilt, so dass eine das Implantat, welches nur noch zur Hälfte seines Durchmessers mit Knochen bedeckt war, enthaltende Probe und eine reine Knochenprobe, die auf der Innenseite den dem Implantat anliegenden Knochen zeigte, entstanden. Die weitere Aufbereitung beinhaltete die bei biologischen, nicht leitenden Proben zur Generierung elektronenmikroskopischer Bilder erforderliche Aufbringung einer Schicht eines elektrisch leitenden Reinelementes. Dazu können Silber, Chrom, Palladium oder wie in diesem Fall Gold verwandt werden. Das Entwässern der Proben mittels Alkoholreihe sowie deren Trocknung sind dabei notwendige Vorbereitungsmaßnahmen für die Oberflächenbeschichtung durch Sputtern mit Gold.

2.6.1 Die Alkoholreihe

Die Alkoholreihe einschließlich des Reinigens der Proben von der Schafferschen Lösung mittels Sörensen-Puffer wurde entsprechend der histologischen Probenaufbereitung durchgeführt (siehe dort). Allerdings wurde der letzte Schritt, die Überführung in reines Xylol, nicht durchgeführt, sondern die Proben in 100%igem Isopropanol belassen. Dieser Schritt ist für den weiteren Verlauf von großer Bedeutung, da der Diffusionsaustausch im System Isopropanol/CO₂ wesentlich besser abläuft als im System H₂O/CO₂, weil sich das polare Wasser schlecht im unpolaren Kohlenstoffdioxid löst. Isopropanol weist jedoch polare und unpolare Eigenschaften auf und diffundiert somit im Austausch sowohl mit Wasser als auch mit Kohlenstoffdioxid.

2.6.2 Die Kritisch-Punkt-Trocknung

Anschließend erfolgte die Trocknung mittels der Kritisch-Punkt-Trocknung, da bei der einfachen Trocknung an der Luft bei Überschreitung der Phasengrenze flüssig-gasförmig Oberflächenspannungen entstanden wären, die zu Schäden an den Proben geführt hätten. Bei dieser Art der Trocknung bedient man sich des Phänomens des kritischen Punktes. Dies ist der durch den stoffspezifischen kritischen Druck und die kritische Temperatur bestimmte Zustand eines Stoffes, bei dem er sich gerade noch verflüssigen lässt. Jenseits dieses Punktes liegt der Stoff immer im gasförmigen Zustand vor (Atkins 2001). An diesem Punkt geht der Stoff also ohne Überschreitung der Phasengrenze und ohne die dabei entstehenden Oberflächenspannungen in den gasförmigen Zustand über und eventuelle Schäden an den Proben werden vermieden.

Da der kritische Punkt von Wasser (374,0 °C und 218,0 bar) und der des Isopropanols in Temperatur- und Druckbereichen liegen, die neben dem benötigten technischen Aufwand zur erheblichen Schädigung der Gewebepräparate führen würden, wurde CO₂ als Medium verwandt, dessen kritischer Punkt bei 31,0 °C und 73,0 bar liegt (Bridicka 1972).

Die Trocknung wurde mit dem Gerät Typ CPD010® der Firma Balzers Union, Liechtenstein und gemäß der Betriebsanleitung des Herstellers sowie der Allgemeinen Arbeitsanweisung (AAW) der MKG-Chirurgie, Biomineralisation & Tissue Engineering

des UKM Münster durchgeführt. Zu Beginn wurden alle vier Ventile verschlossen. Anschließend wurden die Proben in den Probenbehälter gegeben und dieser wurde fest zugeschraubt. Das Vorkühlventil wurde bis zur Abkühlung der Probenkammer auf 5 °C geöffnet. Dann wurde die Kammer mit Hilfe des Einlassventils mit flüssigem CO₂ gefüllt. Das Kohlenstoffdioxid diffundierte nun im Austausch gegen Xylol in die Gewebeprobe. Während dieser Zeit wurde die Temperatur über das Vorkühlventil konstant in dem Bereich von +2 °C bis +6 °C gehalten. Nach einer Stunde Diffusionszeit wurde das Auslassventil geöffnet und der Flüssigkeitsspiegel bis kurz vor Erreichen der Proben gesenkt. Anschließend wurde die Kammer erneut gefüllt, um wieder ein größeres Diffusionsgefälle herzustellen und die Temperatur eine Stunde konstant gehalten. Dieser Vorgang wurde insgesamt sechs mal wiederholt, so dass nach insgesamt sieben Kammerfüllungen das Xylol in den Proben vollständig durch flüssiges Kohlenstoffdioxid ersetzt war.

Dann wurde die Temperatur mittels des Sollwertpotentiometers auf 45 °C eingestellt. Dieser Wert stellte sich langsam nach 10-15 Minuten ein, um das Entstehen von Turbulenzen und dadurch bedingte Schäden an den Proben zu vermeiden. Der Druck stieg dabei auf ca. 85 bar an. Damit wurden die theoretischen kritischen Werte für CO₂ bewusst etwas überschritten, um die Phasengrenze in der Praxis sicher zu umgehen. Schließlich wurde der Druck in der Kammer über das Auslassventil schrittweise über einen Zeitraum von 10 Minuten bis auf Normaldruck abgelassen. Die trockenen Gewebepreparate wurden der Probekammer entnommen und bis zur weiteren Bearbeitung im Exsikkator gelagert, um die nun hygroskopischen Proben vor der Luftfeuchtigkeit zu schützen.

2.6.3 Die Beschichtung der Proben mit Gold

Die Oberflächenbeschichtung mit einer dünnen Goldschicht wurde dann durch „Sputter“-Bedampfung mit Hilfe der Balzers Sputtering Device Anlage Typ 07 120B ® der Firma Balzers Union, Liechtenstein durchgeführt. Bei dieser Methode werden die Proben auf Probentellern, welche die Anode des Gerätes darstellen, fixiert (Nagel 1981). Die Kathode besteht aus einem dünnen, breitflächigen Target des zu verdampfenden Metalls, in diesem Falle aus Gold, und ist über der Kathode angeordnet. Sowohl Anode

als auch Kathode befinden sich in einer verschließbaren Kammer, aus der die Luft unter Erzeugung eines Vakuums gesaugt und durch Argon ersetzt wird. Durch Anlegen einer Potentialdifferenz von 1 kV wird ein Teil des elementaren Edelgases ionisiert, und es entstehen positiv geladene Argonionen.

Diese werden nun stark in Richtung der Kathode beschleunigt und prallen mit hoher kinetischer Energie auf die negative Elektrode. Dadurch werden Goldatome aus dem Target herausgesprengt und sinken auf die auf der Anode befindliche Probe herab. So entsteht ein sehr homogener Ableitfilm. Damit ist eine wichtige Voraussetzung zur Entstehung exakter rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen erfüllt. Die Schichtstärke des Goldfilms ist dabei vom Elektrodenabstand sowie von der Bedampfungsdauer abhängig.

Im einzelnen wurde dabei gemäß der Allgemeinen Arbeitsanweisung der MKG-Chirurgie, Biomineralisation & Tissue Engineering, Münster wie folgt vorgegangen:

Zunächst wurden die getrockneten Proben dem Exsikkator entnommen und mittels einer Graphitpaste auf speziellen Haltern fixiert. Anschließend wurde das Goldtarget im Targethalter mit dem Haltering am Magneten fixiert. Die Probenhalter wurden dann ringförmig auf dem Probenhalter angeordnet. Der Targethalter wurde auf den Rezipienten aufgesetzt und der Abstand der Probenoberfläche zum Target mittels des Drehknopfes und der außen am Rezipienten befindlichen Skala auf 30 mm eingestellt. Nach Schließen aller Ventile und Aufdrehen der Argonflasche wurde in der Kammer nun ein Vakuum erzeugt. Dazu wurde das Druckminderventil auf 10 bar eingestellt. Während des Vakuumaufbaus wurde durch Öffnen des Gasdosierventils dreimal mit Argon gespült. Nachdem der Druck im Vakuum 0,01 mbar unterschritten hatte, wurden die Proben 2 Minuten lang bedampft. Der Spannungsregler musste dazu so weit aufgedreht werden, bis die Ampèreanzeige eine Stromstärke von 0,25 mA anzeigte. Im Rezipienten war die Bildung eines blauen Plasmas (Argonionen) zu beobachten. Nach Verstreichen der 2 Minuten wurde der Spannungsregler zurückgedreht, das Argonflaschenventil geschlossen und der Rezipient mit Hilfe des Nadelventils belüftet. Anschließend wurde der Targetdeckel gerade nach oben abgehoben, und die Proben konnten entnommen werden.

Der so erzeugte Ableitfilm hatte eine Stärke von 95 nm.

2.6.4 Das Rasterelektronenmikroskop

Anschließend wurden mit Hilfe des LEO 1530 VP® der Firma Oberkochem, Deutschland rasterelektronenmikroskopische Oberflächenbilder erstellt. Dazu wurden die Proben in die Vakuumkammer des Scanning-Elektronenmikroskopes eingebracht. Ein fokussierter Elektronenstrahl tastet dort die goldbeschichtete Oberfläche ab, von der Sekundärelektronen emittiert und von einem Detektor erfasst werden. Sie dienen der Helligkeitsmodulation des Schreibstrahls einer Bildröhre, der sich mittels eines Rastergenerators synchron zum Primärstrahl bewegt. So entsteht zeilenweise die Abbildung des Objektes (Junquiera et al. 1996, Nagel 1981).

2.7 Histomorphometrie

Zur histomorphometrischen Auswertung mit Hilfe des Axioplan2® der Firma Zeiss, Göttingen, Deutschland wurde eine 40-fache Vergrößerung gewählt.

Als Maßeinheit zur Einteilung der Implantatoberfläche diente der Abstand zweier Gewindespitzen im Querschnitt.

Die Einheit einer „Windung“ entsprach also der Länge der beiden Innenseiten der im Querschnitt dreieckigen Gewindespirale und der des dazwischen liegenden gewindefreien Abschnitts.

Die Anteile der Implantatoberfläche, die sich nicht im Bereich des Gewindes befanden, der Hals und die Spitze des Implantates, wurden der Streckenlänge nach ebenfalls in „Windungen“ eingeteilt.

Die Länge der Implantatoberfläche im Bereich der Spitze und des unteren Gewindebereichs war von der Lage des Schnittes abhängig. Ein Schnitt vom Rand des Implantates weist im Bereich der Spitze eine relativ kurze Strecke auf, während ein Schnitt genau durch die Implantatmitte die längste Strecke aufweist. Dies erklärt die unterschiedliche Anzahl an „Windungen“ der einzelnen Schnitte. Diese betrug je nach Schnitt 8 bis 24 „Windungen“ pro Implantat. Die Implantatoberfläche wurde dann unter dem Mikroskop Windung für Windung auf die Menge des angelagerten Knochens untersucht, und es wurde angegeben, wie viel Fläche der einzelnen Windung mit Knochen bedeckt war. Das Ergebnis wurde mit einer Genauigkeit von 25%-Schritten bezogen auf eine „Windung“ bzw. in Viertelschritten angegeben und dokumentiert.

2.8 Statistik

Schließlich wurde die Menge der mit Knochen bedeckten Anteile der einzelnen „Windungen“ eines Implantates in Vierteln addiert und durch die Anzahl der Windungen des Implantates dividiert. Multipliziert mit hundert ergab sich damit der prozentuale Anteil der Implantatoberfläche zur Gesamtoberfläche, der mit Knochen bedeckt war. Dies stellt die Knochen-zu-Implantat-Kontaktrate für das einzelne Implantat dar. Abschließend wurde durch Bildung des Mittelwertes die Kontaktrate für die jeweilige Gruppe ermittelt.

Da zwei Implantatsysteme nach zwei verschiedenen Einheilzeiten untersucht wurden, ergaben sich daraus vier Gruppen: ITI-Implantate nach 1 Woche Einheilzeit, ITI-Implantate nach 4 Wochen Einheilzeit, ILI-Implantate nach 1 Woche Einheilzeit und ILI-Implantate nach 4 Wochen Einheilzeit.

Weiterhin wurden sowohl die Standardabweichung als auch der Standardfehler des Mittelwertes für jede Gruppe berechnet. Innerhalb eines Implantatsystems wurden zusätzlich Vergleiche zwischen den Werten für die verschiedenen Einheilphasen mittels two-way Analyse der Varianz und dem T-Test angestellt. Die Differenz wurde als signifikant erachtet bei Werten für $p < 0,05$. Die Anzahl N der für die Berechnungen verwendeten Werte von Einzelimplantaten betrug für die beiden Gruppen des ITI-Systems 10, für die ILI-Implantate mit 1 Woche Einheilzeit 8 und für die ILI-Implantate mit 4 Wochen Einheilzeit 7. Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3 AUSWERTUNG

3.1 Fotografische und lichtmikroskopische Aufnahmen

Zur Beurteilung der Situation im Interface zwischen dem Gewebe und dem Implantat wurden zunächst die fotografischen Aufnahmen analysiert. Diese boten in ihrer Qualität und Vergrößerung einen guten Überblick und dienten somit der ersten Beurteilung in den einzelnen Bereichen wie der Kompakta, dem Übergang zum spongiösen Knochen, der Spongiosa und davon gesondert der Region um die Implantatspitze.

Diese Regionen wurden dann unter dem Mikroskop mit stärkerer Vergrößerung genauer beurteilt. Ein großer Vorteil dieser Vorgehensweise bestand dabei darin, dass unter der Kameravergrößerung Phänomene größerer Ausdehnung besser erkannt werden konnten und diese anschließend zur genaueren Charakterisierung gezielt in Ausschnitten unter dem Mikroskop erkannt und beschrieben werden konnten.

3.1.1 Knochenqualität

Für die korrekte Beurteilung der fotografischen, histologischen und rasterelektronischen als auch der histomorphometrischen Untersuchungen ist die Analyse der am Implantationsort vorhandenen Knochenqualität unabdingbar. Die Morphologie des Implantatlagers beeinflusst das zur Erzielung einer gleichmäßigen Belastung des Implantates erforderliche Implantatdesign.

Es wird angenommen, dass es für jede morphologische Situation ein Implantatoptimum gibt (Van Oosterwyck et al. 1998).

Die fotografischen und histologischen Bilder zeigten deutlich, dass es sich bei dem in dieser Studie als Implantatlager verwandten Tibiaknochen der Göttinger Minischweine und Knochen vom Typ 2-3 handelt (Abb. 14 und Abb. 15). (Klassifizierung siehe Einleitung). Der Kern des Kochens besteht aus einem dichten Trabekelnetzwerk und füllt den Großteil des Knochenvolumens aus. Umgeben ist der spongiöse Anteil von einer dünnen, aber doch kräftigen Schicht kompakten Knochens.

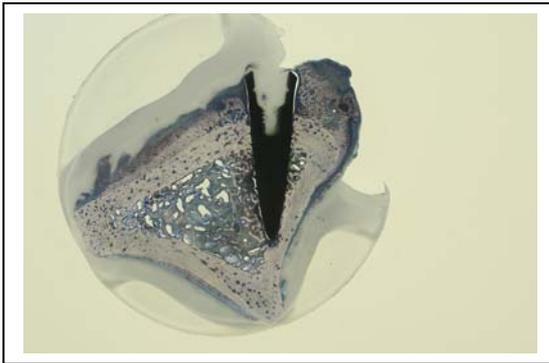


Abb. 14: Implantat des ILI-Systems nach 28 Tagen im Knochenlager



Abb. 15: Implantat des ITI-Systems nach 28 Tagen im Knochenlager

3.1.2 Implantate des ITI-Systems nach einer Einheilzeit von 7 Tagen

Im Ausmaß der Kameravergrößerung war insgesamt ein enger Kontakt zwischen dem Gewebe und dem Implantat erkennbar. Im Bereich der Kompakta lag der Knochen der Titanoberfläche eng an. Jedoch war stets koronal des ersten Gewindeganges ein spaltförmiger Verlust kompakten Knochens zu verzeichnen. Es war oberhalb des Titangewindes zudem das Schneidloch des Gewindes frei von Knochen zu beobachten.

Selten waren kleine Infrakturlinien im Bereich der Kompakta sichtbar. Am Übergang zum spongiösen Knochen zeigten sich kräftige Knochentrabekel, die nah an die Titanoberfläche heranragten. Hier sowie im restlichen spongiösen Anteil waren keine Beschädigungen der Trabekelstrukturen erkennbar. An diesen Aufnahmen war deutlich die stattgefundene Einblutung durch die Beschädigung von Blutgefäßen während der Implantatlagerpräparation und der Insertion in Form von Blutgerinseln nachvollziehbar. Diese waren insbesondere im spongiösen Teil erkennbar. Letztlich war im Bereich der Implantatspitze teilweise das Bohrloch durch die zur Aufbereitung verwandten Instrumente erkennbar, das mit dem Implantat nicht vollständig kongruent war.

Mikroskopisch bestätigte sich der generell enge Kontakt des Implantates zur Kompakta. Der Knochen lag hier direkt der Implantatoberfläche an (Abb. 16). Die bereits in der Kameravergrößerung sichtbaren Knochendefekte koronal des ersten Gewindeganges waren deutlich erkennbar. Teilweise war der dadurch bestehende Spalt zur Implantatoberfläche mit Blutgerinseln gefüllt.

Im Bereich der so abstehenden Kompakta fanden sich bei manchen Präparaten kleine Infrakturen parallel zur Knochenoberfläche. Diese wiesen eine gezackte Verlaufslinie durch die Kompakta auf, ihrem Aufbau entsprechend. Häufiger Ausgangspunkt war die Spitze des bereits oben beschriebenen Schneidloches.

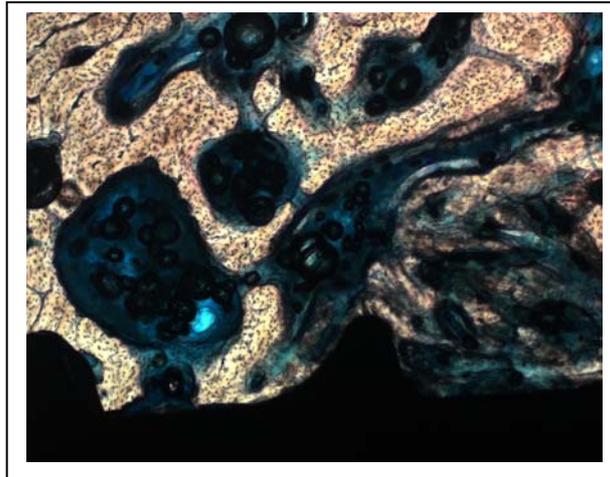


Abb. 16: Direkter Knochenkontakt zur Oberfläche bei einem ITI-Implantat nach 7 Tagen

Am Übergang zum spongiösen Teil war der kompakte Knochen ebenfalls

direkt mit dem Implantat in Kontakt. Darauf folgten kräftigere Knochen trabekel, die an die Titanoberfläche heranragten, sie aber oftmals nicht direkt erreichten. Sie standen jedoch über die darauf befindlichen Anlagerungen mit ihr in Kontakt.

Generell war in vielen Bereichen des spongiösen Anteils ein dichter Film direkt auf der Implantatoberfläche zu beobachten (Abb.17). Es hatte eine Anlagerung von vitalen Zellen sowie sich organisierenden Blutgerinseln stattgefunden. An einigen Stellen waren schon neue Mineralablagerungen erkennbar. Durch die Knochen trabekel im Bereich der Spongiosa hatte an vielen Stellen eine direkte Anlagerung von mineralisiertem Knochen stattgefunden, indem diese der Titanoberfläche direkt anlagen. Zum anderen standen die Trabekel, wie bereits für den Übergangsbereich zwischen Kompakta und Spongiosa beschrieben, über die Anlagerungen aus Blutbestandteilen und anderen mesenchymalen Zellen mit dem Implantat in Verbindung.

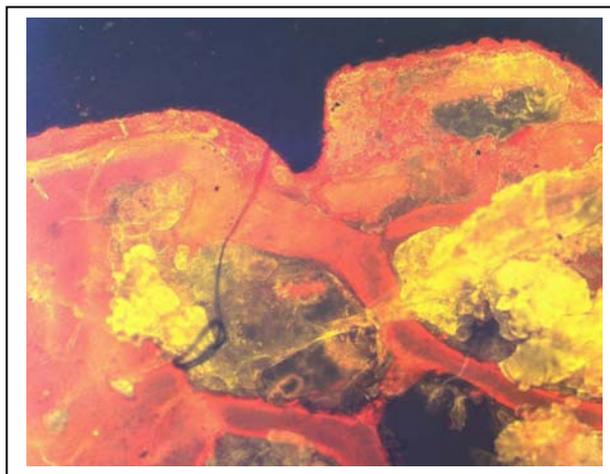


Abb. 17: Anlagerungen von Blutgerinseln auf der Implantatoberfläche bei einem ITI-Implantat nach 7 Tagen

Es fanden sich im spongiösen Knochen keine Frakturen oder Trümmerungen der Trabekel.

Die angesprochene Inkongruenz zwischen der Lageraufbereitung und dem Implantat selbst in der Region der Spitze war mikroskopisch an einigen Präparaten vorhanden. Dieser Bereich war gefüllt mit Blutgerinseln.

Ansonsten waren die Beobachtungen um die Implantatspitze mit denen des übrigen Spongiosabereiches identisch.

Es waren im spongiösen Anteil zwar auch Regionen auffindbar, die weder einen direkten Kontakt zum Knochen, noch eine Anlagerung von Blutgerinseln und vitalen Zellen oder neue Mineralisationen aufwiesen, jedoch waren insgesamt große Teile der Oberfläche bedeckt.

Es gab keine Anzeichen größerer Entzündungen oder Knochenresorptionen im gesamten Kontaktbereich zwischen Knochen und Implantat.

3.1.3 Implantate des ITI-Systems nach einer Einheilzeit von 28 Tagen

Die photographischen Bilder ließen nach einer Einheilzeit von 28 Tagen auf eine gute knöcherne Umfassung der Implantate schließen.

Im Bereich der Kompakta lag der Knochen der Titanoberfläche an. Es waren allerdings auch hier zumeist Knochenspalte koronal des ersten Gewindeganges an der Kontaktfläche zum Implantat deutlich erkennbar. Koronal war das Schneidloch des Gewindes erkennbar.

Vereinzelt waren Infrakturlinien von geringer Größe im kompakten Knochen sichtbar. Ansonsten zeigte sich der Knochen hier in einem unversehrten Zustand. Der Übergang zum spongiösen Knochen zeigte an das Implantat reichende Knochenstrukturen.

Der Bereich der Spongiosa wies in der dem Implantat nahen Zone eine feine Trabekelstrukturierung auf, die bis an das Implantat heranragte. Im Vergleich zur gesamten Spongiosa des Präparates bei Betrachtung unter Kameravergrößerung schien in der interfacenahen Region eine Verdichtung der Trabekelstruktur und mineralisierter Substanz allgemein stattgefunden zu haben (Abb.18). Auch um die Implantatspitze herum war diese Verdichtung feststellbar. Ein Netzwerk aus Knochen trabekeln reichte an das Implantat heran. Es waren auch hier vereinzelt leichte Knochen defekte durch Inkongruenz der Normaufbereitung mit dem Implantat erkennbar.

An einzelnen Präparaten war direkt unter der Spitze eine kleine, rundliche, knochenfreie Zone sichtbar. In diese ragten teilweise die umliegenden Trabekel hinein, teilweise waren sie von einem Knochenwall begrenzt. Dies könnte den Verdacht auf ein entzündliches Vorgehen aufkommen lassen. Ferner könnte es sich um die verknöchernden Relikte der Pilotbohrung oder der Normaufbereitung handeln.

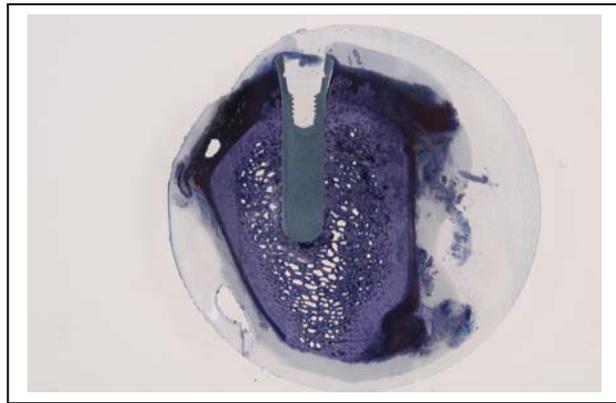


Abb. 18: Erkennbare Verdichtung der Trabekelstruktur an der Titanoberfläche eines ITI-Implantates nach 28 Tagen

Unter dem Mikroskop zeigte sich ein direkter Kontakt zwischen der Titanoberfläche und dem Knochen in der Zone der Kompakta.

Die Präparate zeigten koronal des ersten Gewindeganges eindeutig die Persistenz des bei der ersten Probengruppe nach 7 Tagen Einheitszeit beschriebenen Verlustes an kompaktem Knochen im interfacenahen Bereich. Allerdings waren nun nach 28 Tagen bindegewebige Einsprossungen in diese Defekte zu verzeichnen (Abb. 19). Eine Verknöcherung konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Die Grenzflächen im übrigen Bereich der Kompakta zeigten die Bildung von neuem, laminärem Knochen. Es war eine Organisation des mineralisierten Gewebes mit Haverschen Kanälen und darum angeordneten Osteozyten erkennbar. Der neue Knochen unterschied sich jedoch in der räumlichen Ausrichtung und in der Anordnung in kleineren Arealen von der umgebenden Kompakta.

Die vereinzelt aufgetretenen Frakturlinien gingen von den Gewindegängen aus und wiesen einen zackigen Verlauf senkrecht zur Implantatoberfläche auf. Im Übergang zum spongiösen

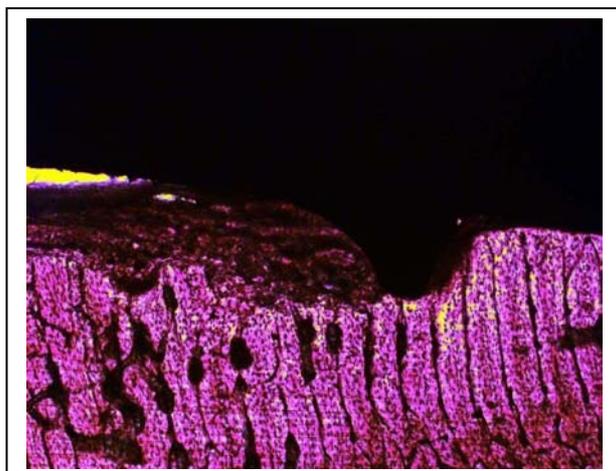


Abb. 19: Spaltförmiger Knochendefekt mit bindegewebigen Einsprossungen bei einem ITI-Implantat nach 28 Tagen

Anteil lagen sowohl der kompakte als auch der trabekuläre Knochen dem Implantat dicht an. In großen Teilen der Kontaktfläche im spongiösen Knochen bedeckte eine Schicht mineralisierten Gewebes die Implantatoberfläche (Abb. 20). Der nach einer Woche identifizierte Film aus Blutgerinnseln, Zellen und Proteinen direkt auf dem Titan war nach 28 Tagen weitgehend ossifiziert. Dieser Kno-

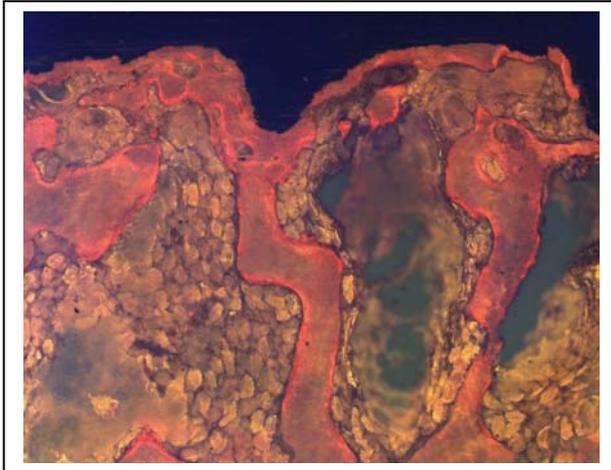


Abb. 20: Mineralisierte Gewebeschicht auf der Titanoberfläche eines ITI-Implantates nach 28 Tagen

chen wies zu großen Teilen Strukturmerkmale von lamellarem Knochen auf. Es waren Haversche Kanäle und ansatzweise die Anordnung von einzelnen Osteozyten darum auszumachen.

Die Kontaktstellen der Trabekel zum Implantat waren ebenfalls ossifiziert und gingen direkt in die, die Implantatoberfläche bedeckende Knochenschicht über. So stand der spongiöse Knochenteil mit seinen Trabekeln über die neugebildete Knochendecke großflächig mit der Implantatoberfläche in Kontakt. Es waren in der Zone um das Implantat teilweise relativ großflächige Knochenstrukturen zu beobachten. Außerdem zeichnete sich dieser Bereich oftmals durch eine hohe Dichte an Knochentrabekeln aus. Diese Phänomene bestätigten die bereits unter Kameravergrößerung getroffene Aussage, dass diese Zone eine größere Knochendichte aufwies als der übrige spongiöse Knochen der Präparate. Die Region um die Implantatspitze unterschied sich kaum von den bereits beschriebenen Kontaktbereichen im spongiösen Knochen. Auch hier war die Implantatoberfläche zumeist mit einer Schicht mineralisierten Gewebes bereits angegebener Struktur bedeckt, die direkt in die Trabekel des umlie-

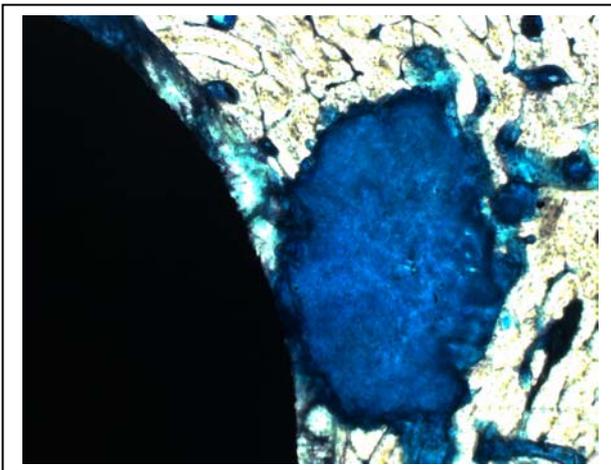


Abb. 21: Knochenfreier Bereich an der Implantatspitze eines ITI-Implantates nach 28 Tagen

genden Knochengewebes übergangen. Die vereinzelt beobachteten knochenfreien Regionen im Spitzenbereich waren von rundlicher, ovaler Form und Teile des Randes besaßen eine leicht gezackte Struktur als eventuell resorptive Zeichen. Ein strukturierter Inhalt war nicht auszumachen (Abb. 21).

Es zeigten sich Inkongruenzen zwischen dem Implantat und dem aufbereiteten Implantatbett. Der gesamte spongiöse Knochen wies keine Frakturen oder Trümmerungen an den Trabekelstrukturen auf.

Weder im kompakten noch im spongiösen Grenzbereich waren Anzeichen von größeren, eindeutigen Entzündungen erkennbar.

Insgesamt konnte nach 28 Tagen ein dichter Kontakt zwischen dem Knochen und dem Implantat festgesellt werden. Es hat eine Knochenapposition in beträchtlichem Ausmaß direkt an der Implantatoberfläche stattgefunden. Neben den beschriebenen eher vereinzelt aufgetretenen Phänomenen zog sich die Persistenz des koronalen Kompaktadefektes durch nahezu alle Präparate.

3.1.4 Implantate des ILI-Systems nach einer Einheilzeit von 7 Tagen

Insgesamt vermitteln die photographischen Bilder einen engen Kontakt der Implantate mit dem Knochen. Der kompakte Knochen lag nahezu im gesamten Grenzbereich dicht an. Dies galt also auch für den kristallinen Anteil der Kompakta. Es bestand kein Spalt zwischen Implantat und Knochen wie es bei Präparaten des ITI-Systems beobachtet wurde. Jedoch war hier an einzelnen Präparaten ein geringer Verlust an Knochen zu erkennen.

Weiterhin war im marginalen Bereich der Kompakta zuweilen das Schneidloch der Implantatwindung frei von Knochen zu erkennen. Von der Spitze der Implantatwindung gingen zudem vereinzelt kleine Infrakturlinien in den kompakten Knochen aus. Im Übergangsbereich zwischen kompaktem und spongiösem Knochen lag die Kompakta dicht an. Hier sowie im übrigen spongiösen Knochen reichten die Trabekel an das Implantat heran. Es waren Zeichen von Einblutungen in Form von Blutgerinseln erkennbar. Im Bereich der Implantatspitze waren bei einzelnen Präparaten kleine knochenfreie Zonen zu beobachten. Anders als bei den ITI-Implantaten waren hier um die Spitze keine

Inkongruenzen zwischen dem Implantat und dem aufbereiteten Implantatlager auszumachen.

Auch die mikroskopischen Untersuchungen zeigten einen engen Kontakt der Implantate zum Knochen. Der Knochen lag im gesamten Bereich der Kompakta der Titanoberfläche direkt an. Mikroskopisch konnte hier ebenfalls kein Spalt festgestellt werden.

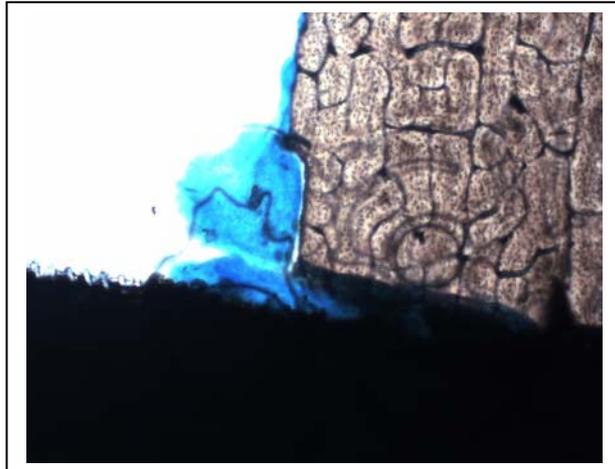


Abb. 22: Verlust kompakten Knochens im krestalen Bereich eines ILI-Implantates nach 7 Tagen

Der bereits erwähnte geringe krestale Knochenverlust an einzelnen Präparaten zeichnete sich durch eine geringe Tiefe aus und reichte etwas weiter in horizontaler Richtung (Abb. 22). Es wurde der Eindruck erweckt, als sei durch mechanische Krafteinwirkung ein kleiner Knochenspan herausgeplatzt. Direkt unterhalb dieses Defektes lag der Knochen dem Implantat jedoch spaltfrei an, so dass die Kontaktfläche im Bereich der Kompakta insgesamt nicht wesentlich verkleinert wurde. Der Großteil der Präparate wies zudem keinen Knochenverlust in diesem Bereich auf, so dass der Knochen-Implantat-Kontakt im kompakten Knochen insgesamt sowohl in seiner Ausdehnung als auch in der Qualität des Kontaktes an sich als sehr gut bezeichnet werden konnte.

Das durch den Vorgang des Gewindeschneidens vereinzelt entstandene Schneidloch präsentierte sich frei von Knochen und mit Blutgerinseln gefüllt. Begrenzt wurde es von direkt anliegendem Knochen.

An wenigen Präparaten wurden kleine, im Verlauf relativ gerade Frakturlinien von der Gewindespitze ausgehend beobachtet. Die Länge entsprach in etwa der Gewindetiefe.

Ebenfalls im Übergangsbereich zum spongiösen Knochen lag die Kompakta dicht an.

In der Spongiosa war an vielen Stellen ein direkter Kontakt des Knochens zur Titanoberfläche zu verzeichnen. Es hatte die Bildung eines oberflächlichen Films mit direkter Anlagerung von vitalen Zellen sowie die direkte Anlagerung von mineralisiertem Knochen stattgefunden. Auf der Oberfläche zeigten sich Blutgerinsel, die sich zum Teil im Prozess der Organisation und Mineralisation befanden.

Es waren im spongiösen Knochen jedoch auch Bereiche der Implantatoberfläche vorhanden, die keinen direkten Kontakt zu mineralisiertem Knochen aufwiesen oder mit dem beschriebenen Oberflächenfilm bedeckt waren. Zwar waren große Anteile der Implantatoberfläche bedeckt und der Implantat-Gewebe-Kontakt konnte als positiv bewertet werden, jedoch waren die Dichte und die Homogenität der Knochenanlagerungen im spongiösen Anteil eher geringer als bei den Implantaten des ITI-Systems.

In Bereich der Spongiosa konnten keine Knochenbrümmungen oder Frakturen festgestellt werden.

Das Knochen-Implantat-Interface um die Spitze herum war dem des restlichen spongiösen Anteils vergleichbar. Wie bereits erwähnt waren hier keine Inkongruenzen zwischen dem Implantat und dem aufbereiteten Implantatlager erkennbar. Vereinzelt konnte eine kleine, kreisförmige, knochenfreie Region um die Spitze ausgemacht werden. Diese könnte den Verdacht einer beginnenden Entzündungsreaktion aufkommen lassen. Weitere Hinweise zur Bestätigung dieses Verdachtes gab es jedoch nicht.

3.1.5 Implantate des ILI-Systems nach einer Einheilzeit von 28 Tagen

Die mittels Kamera und Objektiv erstellten Bilder geringer Vergrößerung ließen auf ein dichtes Anliegen des Knochens an das Implantat schließen. Der kompakte Knochen lag der Titanoberfläche an. Es waren keine Spalte zwischen Kompakta und Implantat auszumachen. Allerdings fanden sich am krestalen Kompaktarand vereinzelt die bereits nach 7 Tagen Einheilzeit beschriebenen Knochendefekte geringen Ausmaßes am Übergang

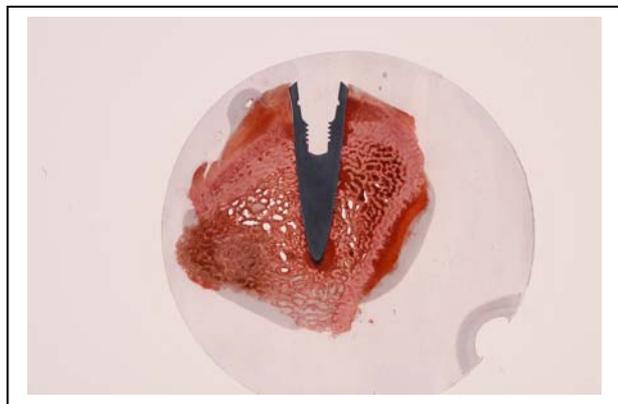


Abb. 23: Photographische Übersicht mit erkennbar dichter Trabekelstruktur an der Implantatoberfläche, sowie Knochendefekten krestal in der Kompakta und apikal und seitlich in der Spongiosa, ILI-Implantat nach 28 Tagen

zum Implantat (Abb. 23). Frakturlinien im Bereich des kompakten Knochens konnten nicht beobachtet werden. Im Übergang zum spongiösen Knochen ragten die knöchernen Strukturen ebenfalls dicht an das Implantat heran. Dies war nahezu im gesamten spon-

größten Grenzbereich der Fall. Eine Verdichtung der Trabekelstrukturen zur Titanoberfläche hin hatte stattgefunden, so dass die Markräume hier kleiner waren als in der übrigen Spongiosa.

Die bereits nach 7 Tagen ansatzweise zu erkennenden kreisförmigen knochenfreien Regionen um die Spitze herum waren nun häufiger vorhanden und zeichneten sich durch einen größeren Durchmesser aus als zuvor. Ähnliche Defekte waren nach 28 Tagen an einzelnen Präparaten halbkreisförmig auch an den seitlichen Implantatflächen auszumachen (Abb. 23).

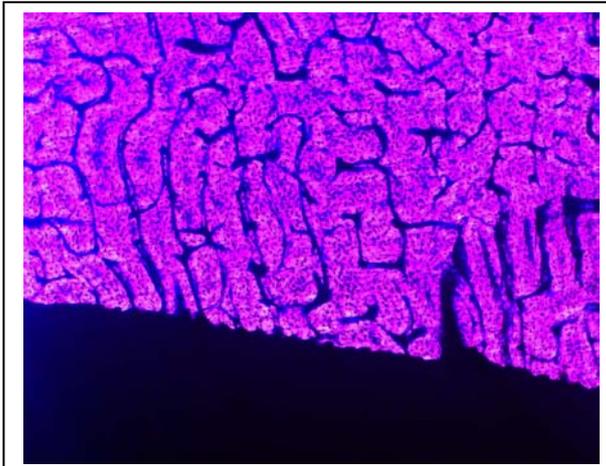


Abb. 24: Dichter Knochenkontakt im Bereich der Kompakta bei einem ILI-Implantat nach 28 Tagen

Die mikroskopische Untersuchung zeigte engen Kontakt des Knochens zum Implantat. Der kompakte Knochen lag der Titanoberfläche unmittelbar an (Abb. 24). Spalte waren nicht erkennbar. An der Grenzfläche hatte eine Neubildung von laminärem Knochen mit dem typischen Aufbau aus Osteonen mit Haverschen Kanälen und zirkulär darum angeordneten Osteozyten stattgefunden.

Die an einzelnen Präparaten dieser Gruppe beobachteten krestalen Knochenabplatzungen zeigten unter dem Mikroskop eine etwas größere Ausdehnung als bei den Präparaten nach 7 Tagen Einheilzeit (Abb. 25). Die Begrenzung der Defekte war nach 28 Tagen von zackigen und lakunenartiger Gestalt. Dies könnten Resorptionensvorgänge am Knochen in der frühen Phase der Heilungsprozesse darstellen. Zudem waren hier zum Teil bindegewebige Einsprossungen in diese Defekte zu ver-

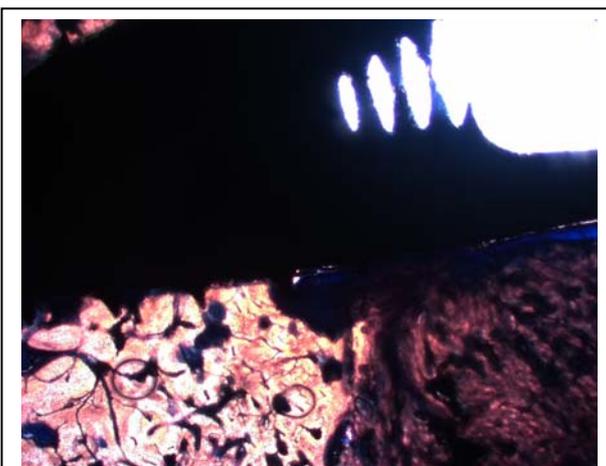


Abb. 25: Krestale Knochenabplatzungen bei einem ILI-Implantat nach 28 Tagen

zeichnen. Das Ausmaß und die Häufigkeit dieser Defekte waren jedoch gering. Es gab keine Anzeichen einer lokalen Entzündung. Im Übergangsbereich ging der kompakte Knochen über kräftige Trabekel in den Anteil des spongiösen Knochens über. Auch hier war ein direkter Kontakt zum Titan vorhanden.

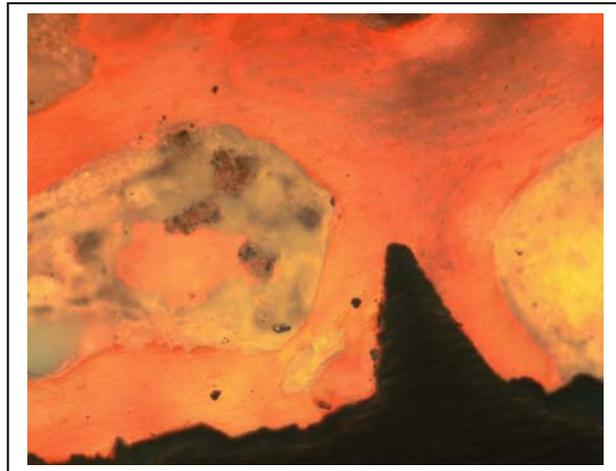


Abb. 26: Von Knochen bedeckte Implantatoberfläche im Bereich des spongiösen Knochens bei einem ILI-Implantat nach 28 Tagen

Generell hatte auf der Grenzfläche zur Spongiosa die Mineralisation des an vielen Stellen befindlichen oberfläch-

lichen Films stattgefunden. Knochen lamellarer Struktur bedeckten Teile der Implantatoberfläche (Abb. 26). Es waren auch hier Haversche Kanäle und Osteozyten auszumachen. Die Trabekel des spongiösen Knochens ragten direkt an das Titan heran oder gingen fließend in die dem Implantat aufliegende mineralisierte Schicht über. In der Umgebung der Grenzfläche zeigte sich eine besonders dichte Anordnung der Knochen trabekel mit relativ kleinen Markräumen, was die unter Kameravergrößerung beobachtete Verdichtung in dieser Zone bestätigt. Wie bereits erwähnt fanden sich in dieser Gruppe häufiger kreisförmig um die Implantatspitze und vereinzelt an den Seitenflächen halb-kreisförmig knochenfreie Bereiche mit größerem Durchmesser als noch nach 7 Tagen (Abb. 27). Diese stellten sich leicht dunkler als die Umgebung dar. Begrenzt wurden sie zumeist von einem fast kompaktaartigen Knochenwall und waren so nahezu in sich abgeschlossen.

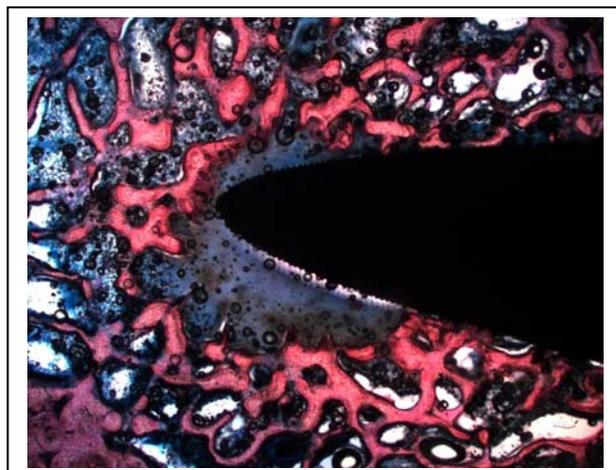


Abb. 27: Kreisförmig knochenfreier Bereich um die Implantatspitze eines ILI-Implantates nach 28 Tagen

Als Ursache stehen lokale Entzündungsreaktionen oder Nekrosen in Verdacht. Für letzteres spricht vor allem die Strukturlosigkeit dieser Bereiche. Bei den übrigen Präparaten

glich die Situation um die Implantatspitze nahezu der an den Seitenflächen. Im Bereich der Spongiosa waren keine Anzeichen von Frakturen oder Trümmerungen vorhanden. Zwar sind auch einige Bereiche der Oberfläche nicht mit mineralisiertem Gewebe bedeckt, dennoch konnte insgesamt ein dichter, großflächiger Knochen-Implantat-Kontakt festgestellt werden.

3.1.6 Zusammenfassung

Insgesamt zeigten beide Implantattypen ein gutes Einheilverhalten. Grundsätzlich war ein dichter Knochenkontakt im kompakten Knochen vorhanden. Im Bereich der Spongiosa konnte nach 7 Tagen eine direkte Anlagerung von vitalen Zellen und mineralisiertem Knochen, sowie nach 28 Tagen zusätzlich eine Apposition von neu mineralisiertem Knochen beobachtet werden.

Hauptbefund stellt der bei den Implantaten des ITI-Systems vorhandene schmale Spalt im kristallinen Anteil der Kompakta dar. Dieser weist nach 28 Tagen zwar bindegewebige Einsprossungen auf, eine Mineralisierung dieses Defektes ist in diesem Zeitraum jedoch nicht zu verzeichnen.

Der kompakte Knochen im Grenzbereich zu den Implantaten des ILI-Systems liegt nahezu überall dicht an. Im kristallinen Bereich sind vereinzelt Abplatzungen von kleinen Knochenstäben zu beobachten, die nach 28 Tagen ebenfalls nicht knöchern regenerierten.

Weiterhin traten insbesondere bei den ILI-Implantaten runde knochenfreie Regionen gefüllt mit homogener Masse auf. Diese waren vereinzelt nach 7 Tagen kreisförmig um die Implantatspitze auffindbar. Nach 28 Tagen war dieses Phänomen häufiger zu beobachten. Zudem waren eine Größenzunahme sowie eine Abgrenzung durch einen knöchernen Wall zur übrigen Spongiosa zu verzeichnen. Teilweise fanden sich solche Regionen auch an den Implantatseitenwänden. Bei der ITI-Gruppe waren ähnliche Defekte um die Spitze lediglich vereinzelt auszumachen.

Insgesamt wiesen die ITI-Implantate im Bereich der Spongiosa tendenziell eine dichtere und homogenere Knochenapposition auf als die ILI-Implantate.

3.2 Histomorphometrie und Statistik

Nach dem im Kapitel Material und Methoden beschriebenen Verfahren wurden für jeden der beiden Implantattypen nach jeweils 7 und 28 Tagen die Knochen-Implantat-Kontaktrate ermittelt.

Für die Implantate des ITI-Systems ergab sich dafür ein Mittelwert von 43,78% nach einer Einheilzeit von 7 Tagen mit einer Standardabweichung von 10,72%.

Nach einer Einheilzeit von 28 Tagen stieg die Kontaktrate im Mittel um 19,69% auf einen Wert von 63,47%. Die gemessene Standardabweichung betrug 15,40%. Dieser Knochenkontaktszuwachs war signifikant ($P=0,004$) (Tabelle 2.).

Die Ermittlung der Implantat-Knochen-Kontaktrate für die Implantate des ILI-Systems ergab nach einer Einheilzeit von 7 Tagen im Mittel 35,82%. Die Standardabweichung betrug hierbei 7,21%. Wie bei den ITI-Implantaten beobachtet, stieg die Kontaktrate nach 28 Tagen Einheilzeit an. Es konnte im Mittel ein Zuwachs von 10,52% verzeichnet werden, so dass nach 28 Tagen 46,34% der enossalen Implantatoberfläche mit Knochen bedeckt waren. Statistisch war dieser Zuwachs mit einem Wert von $P=0,146$ allerdings nicht signifikant (für $P<0,05$) (Tabelle 2.).

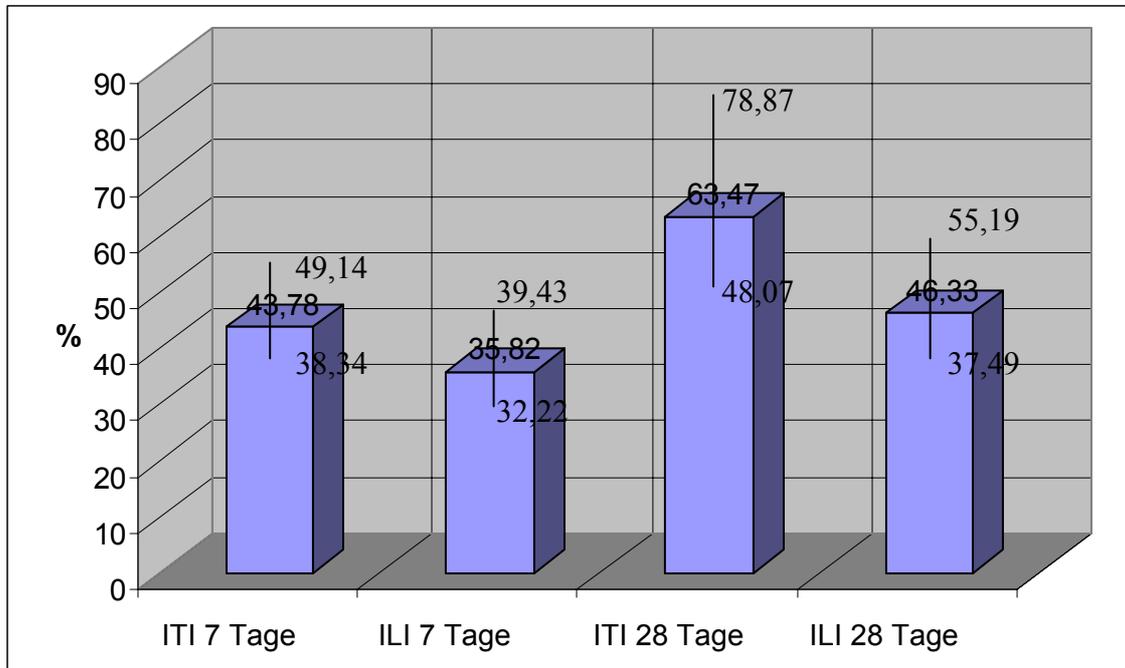
Im Vergleich der Knochen-Implantat-Kontaktraten zwischen den beiden verschiedenen Implantatsystemen lag der Wert für die ITI-Implantate nach 7 Tagen im Mittel 7,96% über dem für die Implantate des ILI-Systems. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($P=0,195$) (Tabelle 2.).

Nach 28 Tagen Einheilzeit war ein größerer Unterschied zwischen den beiden Implantaten festzustellen. Die Kontaktrate der ITI-Implantate war um 17,14% höher als die der ILI-Implantate. Diese Differenz erreichte mit $P=0,023$ statistisch das Signifikanzniveau (Tabelle 2.).

Insgesamt zeigen diese Werte ein im Verlauf tendenziell ähnliches Einheilverhalten der beiden Implantate über einen Zeitraum von 7 bis 28 Tagen bezogen auf die Knochenanlagerung auf der gesamten enossalen Titanoberfläche mit einer Zunahme an Knochenkontakt innerhalb der Einheilzeit.

Jedoch waren sowohl nach 7, als auch nach 28 Tagen höhere Kontaktraten für die Implantate des ITI-Systems zu verzeichnen (Grafik 1.). Dies bekräftigt den bei der histolo-

gischen Auswertung erweckten Eindruck, dass die ITI-Implantate im Kontaktbereich zum spongiösen Knochen eine dichtere Knochenapposition aufwiesen als die ILI-Implantate.



Grafik 1. Mittlere Knochen-Implantat-Kontaktraten mit Standardabweichungen

| Untersuchungsgruppe | 7 Tage | 28 Tage | Änderung innerhalb Gruppe | Änderung Gruppe A vs. Gruppe B 7 Tage | Änderung Gruppe A vs. Gruppe B 28 Tage |
|------------------------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------------------|--|
| Gruppe A ITI - SLA | 43.78 ± 3.39 | 63.47 ± 4.87 | 19.69 ± 5.93 a | P = 0.195 | P = 0.023 |
| Gruppe B ILI | 35.82 ± 7.20 | 46.33 ± 17.69 | 10.51 ± 6.79 b | | |
| ^a p = 0.004 | | | | | |
| ^b p = 0.146 | | | | | |

Tabelle 2. Knochen-Implantat-Kontaktrate (%)

3.3 Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten bei beiden Implantattypen einen dichten Knochenkontakt zur Titanoberfläche im ultrastrukturellen Bereich. Der Knochen lag den Implantaten direkt an (Abb. 28).

Prinzipiell bestand bei ITI- und ILI-Implantaten im Bereich des Implantathalses ein enger Kontakt zum Knochen.

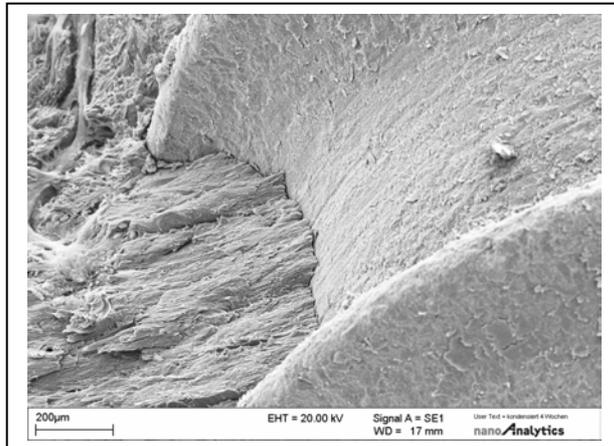


Abb. 28: Direkter Kontakt des kompakten Knochens zur Oberfläche eines ITI-Implantates nach 28 Tagen

Eine direkte Zelladhäsion an die Oberfläche hatte in beträchtlichem Ausmaß stattgefunden. Es waren deutlich Anlagerungen von vitalen Osteoblasten erkennbar. Sowohl auf der SLA®-Oberfläche der ITI-Implantate als auch auf den ILI-Implantaten mit ihrer Mikrorillenstruktur war eine phänotypische Zellausbreitung nachweisbar.

Dabei war auf der ILI-Oberfläche eine Einlagerung der Zellkörper innerhalb der Rillen zu beobachten. Die Anordnung der Zellen hatte tendenziell eine Längsausrichtung zum Rillenverlauf. Währenddessen war auf der SLA®-Oberfläche keine gleichmäßige Zellkörperausrichtung durch Strukturmerkmale der Oberfläche auszumachen.

Weiterhin hatte eine Anlagerung von extrazellulären Matrixproteinen stattgefunden, die sich später zu einem mineralisierten Netzwerk entwickelten (Abb. 29). Knochen endostaler Struktur bedeckten die Implantatoberfläche.

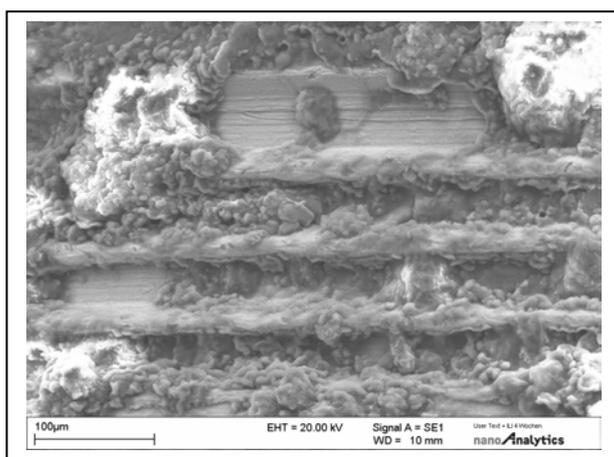


Abb. 29: Gewebeeinlagerung in die Mikrorillenstruktur eines ILI-Implantates nach 28 Tagen

Insgesamt machten Osteoblasten und Kollagenfasern einen Großteil der Gewebeschicht aus. Hauptsächlich besaßen die Kollagenfasern eine senkrechte Ausrichtung zur Oberfläche. Dem gegenüber waren die neu synthetisierten Fibrinfasern eher parallel dazu angeordnet und bildeten ein filzartiges Netzwerk.

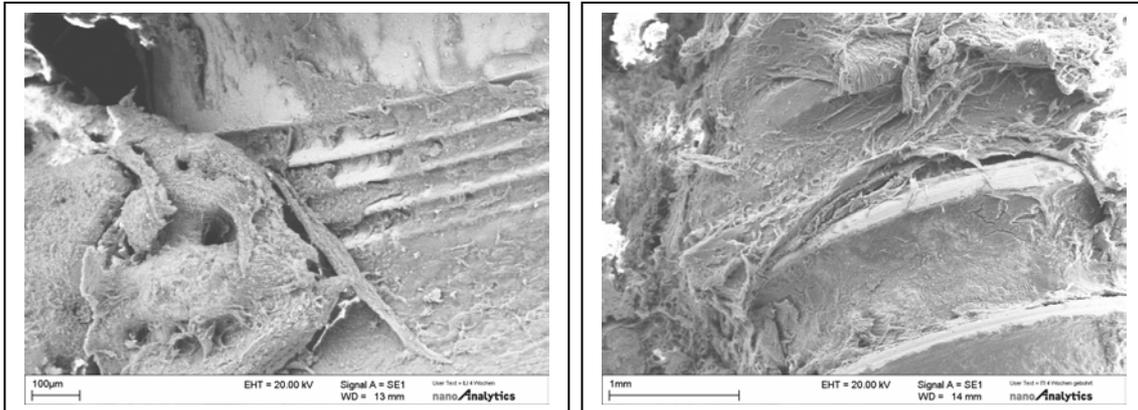


Abb. 30 und Abb. 31: Fester Verbund des Knochens zur Titanoberfläche nach Auseinanderbrechen der Proben (links: ILI-Implantat mit Mikrorillenstruktur; rechts ITI-Implantat) nach 28 Tagen

Ein weiteres Indiz für einen festen Verbund zwischen Implantat und Gewebe war die Tatsache, dass nach dem Auseinanderbrechen des Knochen-Implantat-Blöckchens bei der Probenherstellung sowohl Zellen, als auch extrazelluläre Matrix auf der Titanoberfläche haften geblieben waren. Dies zeigt, dass der Verbund zum Implantat dem innerhalb des Knochengewebes annähernd vergleichbar ist (Abb. 30 und Abb. 31)

Rasterelektronenmikroskopisch konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Implantattypen im Bezug auf die Zelladhäsion, die Produktion von Proteinen der extrazellulären Matrix und dem Verbund des Knochens zur Implantatoberfläche festgestellt werden.

Zusammenfassend konnten ITI- und ILI-Implantate nach 28 Tagen als gut osseointegriert bezeichnet werden.

4 DISKUSSION

In den letzten Jahren äußert eine zunehmende Anzahl von Patienten den Wunsch nach einer Versorgung mit dentalen Implantaten. Im Zuge einer Verkürzung der Behandlungszeit und einem gesteigerten Komfort für den Patienten werden spezielle Implantate zur Früh- oder Sofortbelastung entwickelt. Dadurch rückte das Verhalten des periimplantären Knochenlagers nach der Implantation erneut in den Mittelpunkt des Interesses.

Die Bedeutung mechanischer Einflüsse auf das Remodeling im Interface zwischen Implantat und Knochen ist bereits bekannt (Meyer et al. 2004). Nicht eindeutig geklärt ist hingegen ein Einfluss des Implantatdesigns auf die Ausprägung des angrenzenden Knochens.

Im Rahmen dieser in vivo Studie wurden zwei verschiedene Implantate, ein zylindrisches und ein konisches, zur Sofortbelastung konzipiertes Implantat, auf das Einheilverhalten während der initialen Einheilphase untersucht.

Die Implantate wurden dazu in die Tibiaknochen von Göttinger Minischweinen inseriert. Diese Insetionsstelle lässt im Bezug auf die Struktur und die Qualität des Knochens annähernd den Vergleich mit dem menschlichen Kieferknochen zu. Die Ergebnisse sind also repräsentativ und aussagekräftig hinsichtlich des Knochenlagers. Generell eignet sich dieses Versuchstier zur Untersuchung der Osseointegration von dentalen Implantaten (Buser et al. 1991, 1998).

Zur Beurteilung der Situation im Interface zwischen Implantat und Gewebe wurde ein breites Spektrum an visuellen Untersuchungsmethoden verwandt. Fotografische, lichtmikroskopische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen wurden dazu durchgeführt.

So dienten Aufnahmen in Kameravergrößerung der Schaffung eines Gesamtüberblickes der Integration in das Gewebe und vor allem der Auffindung und Beschreibung von Phänomenen größeren Ausmaßes, die dann im weiteren Verlauf ausschnittsweise genauer untersucht werden konnten. Unter dem Lichtmikroskop konnten dann unter anderem weitere Aussagen über das Ausmaß und die Struktur der Knochenapposition getroffen werden. Schließlich wurden die Zelladhäsion und -gestalt, die Produktion von Kolla-

genfasern und extrazellulären Matrixproteinen, sowie die Dichte der Knochenanlagerung auf ultrastruktureller Ebene mittels des Rasterelektronenmikroskopes beschrieben. Es fand also eine umfassende Analyse des Osseointegrationsprozesses beider Implantate von geringer fotografischer Vergrößerung bis hin zur elektronenmikroskopischen Ebene statt.

Die Untersuchung zellulärer Vorgänge im Grenzbereich zwischen Knochen und Implantat ist notwendig (Kossovsky 1989, Ratner 1993), um spezielle Implantate mit spezifischen biologischen Funktionen zu entwickeln. Grund dafür ist die Determinierung der Gewebereaktion im Interface von der zellulären Funktion.

Weiterhin wurden zur Quantifizierung der knöchernen Umfassung der Implantate histomorphometrische Untersuchungen zur Ermittlung der Knochen-Implantat-Kontaktrate durchgeführt.

Die Wahl zweier verschiedener Einheilzeiten von 7 und 28 Tagen gewährleistet neben der isolierten Analyse einen Einblick in die Dynamik des Osseointegrationsprozesses.

Untersucht wurden auf diese Weise also die Primärstabilität bzw. die initiale Einheilphase. Die Primärkongruenz des Implantates zum Knochenlager und der strukturelle und funktionelle Erhalt des periimplantären Knochens sind Grundvoraussetzungen für den langfristigen klinischen Erfolg (Gaggl et al. 2004).

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, ist das Erzielen einer ausreichenden Primärstabilität für die Osseointegration von großer Bedeutung (Albrektsson et al. 1981, 1998). Ihr wird eine Schlüsselfunktion im Bezug auf die Osseointegration zugeschrieben (Friberg et al. 1999), insbesondere hinsichtlich einer Früh- oder Sofortbelastung, was ebenfalls die Wahl der beiden gewählten Einheilzeiten rechtfertigt.

Voraussetzung einer hohen Implantatstabilität ist ein möglichst großflächiger Kontakt des Implantates zum Knochen. Weiterhin ist dieser zur gleichmäßigen Weiterleitung von einwirkenden Kräften auf den Kieferknochen erforderlich.

Die Implantatform, die Oberflächengestaltung und die Insetionsmethode stellen die wesentlichen Einflussfaktoren der Implantatsysteme auf die knöcherne Einheilung des Implantates dar. Mittels der Finite Element Methode wurde die Bedeutung der Implantatgeometrie für die Strainverteilung auf den umgebenden Knochen wissenschaftlich nachgewiesen (Joos et al. 2000).

Es wurde bereits eine große Anzahl an tierexperimentellen (Buser et al. 1991, 1998, Enneberger et al. 1996, Li et al. 2002, Rasmusson et al. 1998, 1999) und klinischen (Albrektsson et al. 1998, Friberg et al. 1995, 1999, Fugazzotto et al. 1998) Studien zur Untersuchung des langfristigen Osseointegrationsverhaltens durchgeführt. Häufig standen dabei biomechanische und parodontologische Gesichtspunkte im Vordergrund (Meyer et al. 2004, Schou et al. 2003).

Jedoch befassen sich nur wenige *in vivo* Studien mit der rein formabhängigen Osseointegration unter Ausschaltung anderer Einflussgrößen. Dazu wurden in dieser Studie die Implantate mit gleicher Inserterationstechnik eingebracht und eine mechanische Belastung während der Einheilung vermieden.

Mit verschiedenen Geometrieformen ist es gelungen, stabile Langzeitergebnisse zu erzielen (Albrektsson 1993, Buser et al. 1997, Gomez-Roman et al. 1997, Roos et al. 1997, Willer et al. 1999).

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie zeigen, dass sowohl mit zylindrischen, als auch mit konischen Implantatsystemen eine weitgehende Primärkongruenz zwischen Knochenlager und Implantat erzielt werden kann.

Beide Implantate wiesen eine insgesamt gute Knochen-Implantat-Kontaktrate auf. Bereits nach 7 Tagen hatte eine Anlagerung von vitalen, phänotypischen Osteoblasten und von Proteinen der extrazellulären Matrix stattgefunden. Zudem war auf der Oberfläche neu mineralisierendes Gewebe in direktem Kontakt zum Titan auszumachen.

Nach 28 Tagen war eine Zunahme an Knochenappositionen mit lamellarer Struktur zu erkennen. Die neu stattgefundenene Hartgewebsbildung spiegelte sich auch in den histomorphometrischen Ergebnissen mit höheren Kontaktraten für beide Implantate nach 28 Tagen wieder.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen von Meyer et al., die bei der Untersuchung der ILI-Implantate im Unterkiefer des Mischweins ebenfalls eine Anlagerung und feste Verbindung von Osteoblasten an das Titan vom ersten Tag an sowie einen direkten Kontakt knöcherner Minerale über die gesamte Implantatoberfläche beobachteten (Meyer et al. 2003).

Eine mögliche Ursache für die hohe Primärkongruenz beider Implantate zum Knochen könnte in der Art der Aufbereitung des Implantatbettes zu suchen sein. Beide Implantate

wurden in ein, im Vergleich zum Implantatdurchmesser, kleineres Implantatlager ohne Verwendung eines Gewindeschneiders eingebracht.

Vermutlich ist es auch der Geometrie der Aufbereitungsinstrumente im Vergleich zum Implantat, als auch der selbstschneidenden Eigenschaften der konischen Implantate, welche durch die Makrostrukturierung bedingt werden, zuzuschreiben, dass im Gegensatz zu den zylindrischen Implantaten keine Inkongruenzen zwischen dem Implantat und dem Implantatbett in den Präparaten zu finden waren.

Den wichtigsten Befund der Untersuchungen stellte jedoch das Auftreten trichterförmiger Knochenspalte am limbalen Kompaktarand bei den zylinderförmigen Implantaten dar.

Dieser war histologisch und sogar photographisch erkennbar. Nach 28 Tagen war zwar teilweise die Bildung von Bindegewebe zu erkennen, eine knöcherne Ausheilung fand jedoch nicht statt.

Die krestale Kortikalis besitzt im Bezug auf die Verteilung einwirkender Kräfte eine besondere Funktion (Meyer et al. 1999, 2001). Für zylindrische Implantate wurden außerdem in Versuchen gestiegene Strainwerte im Bereich der Implantatschulter ermittelt (Meyer et al. 2001).

Bei den konischen Implantaten lag der kompakte Knochen nahezu überall dicht an. Es war kein Spalt zwischen Knochen und Implantat erkennbar. Lediglich krestal waren vereinzelt kleine Knochendefekte zu beobachten. Es wurde der Eindruck erweckt, als seien durch mechanische Krafteinwirkung kleine Knochenstücke abgeplatzt. Das Ausmaß und die Häufigkeit dieser Defekte waren jedoch gering.

Wagner und Al Nawas raten wegen der sehr hohen erforderlichen Eindrehkräfte von der Verwendung konischer Schraubenimplantate in normalem und hartem Knochen ab (Koeck et al. 2004).

Zur sicheren Ergründung der Ätiologie dieses Knochendefektes könnte die Durchführung ähnlicher Studien mit den ILI-Implantaten in stärker spongiösem Knochen dienen, um im Vergleich eine eventuelle Persistenz zu untersuchen.

Die belastungsbedingte, krestal beginnende fibröse Gewebeumwandlung als Erklärung der Defekte im Bereich der limbalen Kompakta sowohl der ITI-, als auch der ILI-Implantate scheidet jedenfalls aufgrund der Versuchsdurchführung unter Vermeidung von Belastungen aus.

Generell wird angenommen, dass es für jede morphologische Situation ein Implantatoptimum geben wird (Van Oosterwyck et al. 1998).

Die beschriebenen Untersuchungen von Meyer et al. ergaben einen engen Knochenkontakt am Implantatstiel der konischen Implantate. Es gab dort keine Anzeichen einer kristallinen Hartgewebsumwandlung (Meyer et al. 2003).

Weiterhin bleibt die Ursache der runden, kreis- bzw. halbkreisförmigen knochenfreien Regionen mit Knochenwallbegrenzung zu klären. Diese traten im spongiösen Knochen vereinzelt bei den zylindrischen, jedoch häufiger bei den konischen Implantaten und zumeist im Bereich der Implantatspitze auf. Häufiger und mit größerem Durchmesser waren sie nach 28 Tagen zu beobachten. Sie erweckten mit ihrer homogenen Konsistenz und der wallartigen Begrenzung den Anschein von lokalen Entzündungen oder Nekrosen. Eventuell führt auch hier ein Ansatz, der sich mit den einwirkenden Kräften befasst, zu klärenden Erkenntnissen.

Bei einer unter Belastung durchgeführten Studie könnte auch hier der Verdacht einer durch diese Belastung bedingten Ursache aufkommen. Zumal ein sukzessiver Knochenverlust auch in apikalen Bereichen als Folge einer kristallinen Überlastung angenommen wird (Meyer et al. 2001). Dies ist jedoch ebenfalls aufgrund der Methodik des Versuchsaufbaues sicher auszuschließen.

Neben der makroskopischen Implantatgestaltung (Meyer et al. 2001) sind auch die mikroskopische und ultrastrukturelle Oberflächentopographie (Meyer et al. 2004) für den Osseointegrationsprozess von Bedeutung.

Die Ergebnisse dieser *in vivo* Studie entsprechen nicht denen von Jayaraman et al., die einen *in vitro*-Vergleich zwischen der Mikrorillenstruktur der ILI-Implantate und Implantaten mit SLA®-Oberfläche, wie sie die ITI-Implantate® besitzen, durchführte. Ihre Untersuchungen ergaben für die Mikrorillenoberfläche eine bessere Zelladhäsion und Proliferation (Jayaraman et al. 2004).

Dem gegenüber konnten in dieser Studie rasterelektronenmikroskopisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Implantattypen festgestellt werden. Beide Implantate wiesen eine direkte Anlagerung von Knochen an die verschiedenen Oberflächen und eine stabile Adhäsion vitaler Osteoblasten auf. Damit waren die Beobachtungen in Übereinstimmung mit den von Lavos-Verlereto et al., die einen dichten Kontakt von Titanimplantaten mit mineralisiertem Gewebe und Zellen auf rasterelektronenmikro-

skopischer Ebene in der frühen und späteren Einheilphase angegeben (Lavos-Verlereto et al. 2001).

Die beobachtete, mögliche Einlagerung der Osteoblasten mit ihren Zellkörpern in die Mikrorillen der ILI-Implantate (Meyer et al. 2003) unter insgesamt phänotypischer Ausbreitung (Anselme et al. 2002, Qu et al. 1996) wurde auch von anderen Autoren beschrieben.

Die Knochen-Implantat-Kontaktraten ergaben für die Implantate mit SLA®-Oberfläche sogar höhere Werte als für die mit Mikrorillenstruktur. Auch der histologische Eindruck sprach tendenziell für eine homogenere Knochenanlagerung im spongiösen Knochen an die ITI®-Implantate.

Bei den ILI-Implantaten handelt es sich um speziell zur Sofortbelastung entwickelte Implantate. In dieser Studie konnten trotz der beschriebenen Phänomene eine insgesamt hohe primäre Kongruenz zum Knochenlager sowie ein positives frühes Einheilverhalten nachgewiesen werden. Dies lässt auf eine hohe Primärstabilität schließen, womit eine wichtige Grundvoraussetzung zur erfolgreichen Osseointegration generell und speziell auch zur Früh- oder Sofortbelastung gegeben ist.

Zudem weist das Implantat durch sein spezielles Design unter Belastung eine gleichmäßige Stress- und Strainverteilung auf das perimplantäre Gewebe auf, wie mittels Finite Element Analyse nachgewiesen wurde (Meyer et al. 2001). Dadurch wird bei Belastung die Gefahr des Auftretens von Mikrobewegungen in schädlichem Ausmaß minimiert.

So konnte auch in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine ungestörte Osseointegration dieser Implantate unter Belastung in der frühen Einheilphase stattfinden kann (Meyer et al. 2000, 2001).

Die im Rahmen dieser Studie beschriebenen Unterschiede und Phänomene während des frühen Osseintegrationsprozesses der beiden verschiedenen Implantatsysteme sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das jeweilige Implantatdesign zurückzuführen, da dies die einzige Variable im Versuchssystem darstellte.

Damit untermauern diese Ergebnisse die Theorie der Beeinflussung der Ausformung des periimplantären, speziell des kristallinen Knochens durch das Implantatdesign.

Insgesamt zeigten allerdings beide Implantate ein gutes Osseointegrationsverhalten mit weitgehender Primärkongruenz und einer Zunahme an Knochenkontakt nach 28 Tagen *in vivo*.

Die Durchführung weiterer Studien wäre wünschenswert, um das Auftreten der genannten Phänomene zu sichern und deren Ursache weiter zu eruieren.

Versuchsreihen, welche die Auswirkungen des unterschiedlichen makroskopischen Designs bei gleicher Oberflächengestaltung untersuchen, beziehungsweise solche, die bei gleicher makroskopischer Struktur die mikroskopische Oberflächengestaltung als variable Komponente beinhalten könnten weiteren Aufschluss geben.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Addiere R, Watzek G, Plenk H (1993) Effects of drill cooling hand bone structure Hohn IMZ implant fixation. *Int J Maxillofac Implants* 8:83-91
2. Adell R, Eriksson R, Lekholm U, Brånemark PI, Jemt T (1990) A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of total edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5:347-359
3. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI (1981) A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaws. *Int J Oral Surg* 10:387-416
4. Albrektsson T (1993) On long-term maintenance of the osseointegrated response. *Aust Prosthodont J [Suppl]* 7:15-24
5. Albrektsson T, Brånemark PI, Hasson HA, Lindsröm J (1981) Titanium Implant. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 52:155-170
6. Albrektsson T, Dahl E, Enborn L, Engvall S, Engquist B & Eriksson AR (1998) Osseointegrated oral implants. A swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *Journal of periodontology* 59:287-296
7. Albrektsson T, Hansson T, Lekholm U (1986), Osseointegrated dental implants, *Dent Clin North Am* 30:151-174
8. Albrektsson T, Johansson C (2001) Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10:96-101
9. Anselme K, Bigerelle M, Noel B, Iost A, Hardouin P (2002) Effect of grooved titanium substratum on human osteoblastic cell growth. *J Biomed Mater Res* 60(4):529-540
10. Atkins PW (2001) *Physikalische Chemie*; Wiley-VCH, Weinheim 173-176/180
11. Babier L, Schepers E (1993) Adaptive bone remodeling around oral implants under axial and nonaxial loading conditions in the dog mandible. *Int J Maxillofac Implants* 12:215-223
12. Bagambisa FB, Joos U, Schili W (1993) Mechanisms and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. *J Biomed Mater Res* 27:1047-1055

13. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B (2000) The longitudinal clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in partially edentulous patients: a 5-year follow-up report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15:633-645
14. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B, Wagner W (1997) Hard and soft tissue reaction to ITI screw implants: 3-year longitudinal results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12:749-757
15. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, et al (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 16:1-132
16. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T (1985) *Gewebeintegrierter Zahnersatz. Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde*; Quintessenz, Berlin 11-17
17. Bridicka R (1972) *Grundlagen der Physikalischen Chemie*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 242-259
18. Buchs AU, Levine L, Moy P (2001) Preliminary report of immediately loaded altiva natural tooth replacement dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 3:97-106
19. Büchter A, Kleinheinz J, Joos U, Meyer U (2003) Primäre Implantatstabilität bei unterschiedlichen Knochenaufbereitungstechniken, Eine In-vitro-Untersuchung am Unterkiefer des Minischweins. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschir.* 7:351-355
20. Buser D, Mericske-Stern R, Bernhard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Besler UC, Lang NP (1997) Long-term evaluation of non-submerget ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multicenter study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 8:161-172
21. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP (1998) Removal torque values of titan implant in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13:611-619
22. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H (1991) Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25:889-902
23. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H (1991) Removal torque values of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25:889-902

24. Buser D, Weber HP, Brägger U, Balsinger C (1991) Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with hollow cylinder and hollow-screw implants. *Int J Maxillofac Implants* 6:405-412
25. Carter DH, Sloan P, Brook IM, Hatton PV (1997) Role of exchanged ions in the integration of ionomeric (glass polyalkenoate) bone substitutes. *Biomaterials* 18: 459-466
26. Cochran DL, Nummikoski PV, Higginbottom FL, Hermann JS, Makins SR, Buser D (1996) Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-edged surface in the canine mandible: radiographic results. *Clin Oral Implants Res* 7:240-252
27. Davies JE (1998) Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 11: 391-401
28. Devlin H, Ferguson MW (1991) Alveolar ridge resorption and mandibular atrophie. A review of the role of local and systemic faktors. *Br Dent J* 170:101-104
29. Donath K, Laaß M, Günzl HJ (1992) The histopathology of different foreign-body reactions in oral soft tissue and bone tissue *Virch Arch A* 420:131-137
30. Duchna HW, Nowack U, Merget R, Muhr G, Schultze-Werninghaus G (1998) Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants. *Zentralbl Chir* 123:1271-1276
31. Ellingsen JE (1998) Surface configuration of dental implants, *Periodontologie* 2000 17:36-46
32. Enneberger A, Albrektsson T, Andersson B, Kroll II (1996) A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Impl Res* 6:24-30
33. Falzl M, Wernisch J, Ulm C, Mailath G (1997) Die Bedeutung der Oberflächengestaltung für die effektive Oberflächenvergrößerung endossaler Implantate. *Z Zahnärztl Implantol* 13:154-162
34. Friberg B, Sennerby L, Lindé n B, Gröndahl K, Lekholm U (1999) Stability measurements of one stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:266-272

35. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U (1999) A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:297-303
36. Friberg B, Sennerby L, Roos J, Lekholm U (1995) Identifikation of bone quality in conjunction with insertion of titanium implants. *Clin Oral Impl Res* 6:213-219
37. Frost HM (1982) Mechanical determinants of bone remodeling. *Metab Bone Dis Relat Res* 4:217-229
38. Fugazzotto PA, Vlassis J (1998) Longterm success of sinus augmentation using various surgical approaches and grafting materials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 13:52-58
39. Gaggl A, Schlutes G, Rainer H, Kärcher H (2004) Histologische und histomorphometrische Ergebnisse der Implantation dentaler Implantate bei Früh und Spätimplantation. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4:278-284
40. Gomez-Roman G, Schulte W, d'Hoerd B, Axman-Kremer D (1997) The frialit-2 implant system: five-year clinical experience in single-tooth and immediately post-extraction applications. *Int J Maxillofac Implants* 12:299-309
41. Grössner-Schreiber B (1995) Knochenmatrixsynthese und Mineralisation von Knochenzellen auf Hydroxylapatitbeschichteten Titanoberflächen. *Z Zahnärztl Implantol* 11:691-693
42. Gümrü O, Aydin M, Kasapoglu C, Yilmaz A (1997) Kombination von enossalen Implantaten und gesteuerter Knochenregeneration. *ZWR* 3:99-105
43. Han CH, Johansson CB, Wennerberg A, Albrektsson T (1998) Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy implants. *Clin Oral Impl Res* 9:1-10
44. Hansson HA, Albrektsson R, Brånemark PI (1983) Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J prosth Dent* 50:108-113
45. Heinrich B (1971) Schraubenimplantate. *Quintessenz* 22:21-25
46. Henry P, Schibli L (1987) Two-piece cast superstructure for mandibular osseointegrated bridgework. *Quintess dent Techn* 11:321-327
47. Higuchi KW, Folmer T, Kultje C (1995) Implant survival rates in partially edentulous patients: a 3-year prospective multicenter study. *J Maxillofac Surg* 53:264-268

48. Iversen BF, Sturup J, Lyndrup P, Jensen NC, Therkildsen MH (1988) Screw fixation in the femoral head. Pull-out tests in cadavers. *Acta Orthop Scand* 59:655-657
49. Jayaraman M, Meyer U, Bühner M, Joos U, Wiesmann HP (2004) Influence of titanium surfaces on attachment of osteoblast-like cells in vitro. *Biomaterials* 25:625-631
50. Joos U, Vollmer D, Kleinheinz J (2000) Einfluss der Implantatgeometrie auf die Strainverteilung im periimplantären Knochen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4:143-147
51. Junquiera LC, Carneiro J (1996) *Histologie*, Springer-Verlag, Berlin 10-12
52. Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD (1996) The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med* 7:329-345
53. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A (1997) Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 8:442-447
54. Kniha H, Nentwig GH, Hostermann U (1986) Surface structural findings in endosseous blade implants from the viewpoint of osseointegration. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 96:1250-1258
55. Koeck B, Wagner W (2004) *Implantologie*; Urban & Fischer, München 2-5/72-78/131-132
56. Kossovsky N (1989) It's a great new material, but will the body accept it? *Res Dev* 3:48-54
57. Lanyon LE (1983) Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Miner Res* 7:369-375
58. Lavos-Verletero IC, Wolyneec S, Deboni MC, König JrB (2001) In vitro and in vivo biocompatibility testing of Ti-6Al-7Nb alloy with and without plasma-sprayed hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res* 58:727-733
59. Lekholm U, Wannfors K, Isaksson S, Adielsson B (1999) Oral implants in combination with bone grafts: A 3-year retrospective multicenter study using the Brånemark implant system. *Int J Maxillofac Surg* 28:181-187
60. Lekholm U, Zarb GA (1985) Patientenselektion und Aufklärung; in Brånemark PI, Zarb GA, *Gewebeintegrierter Zahnersatz. Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde*; Quintessenz, Berlin 231-245

61. Li D, Ferguson S, Beutler T, Cochran D, Sittig C, Hirt P, Buser D (2002) Biomechanical comparison of sandblasted and acid-etched and in the machined and acid-etched titanium surface for dental implants. *J Biomed Mater Res* 60:332-345
62. Linkow L J (1966) Clinical evaluation of the various designed endosseous implants. *J Oral Implantol* 12:35-46
63. Marziani L (1955) Subperiostale Gerüstimplantate zu prothetischen Zwecken. *Dtsch Zahnärztl Z* 10:1115-1129
64. Meyer U, Joos U, Mythili J, Stamm T, Hohoff A, Stratmann U, Wiesmann H-P (2004) Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials* 25:1959-1967
65. Meyer U, Vollmer D, Bouraul, C, Joos U (2001) Sensitivity analysis of bone geometries around oral implants upon bone loading using finite element method. *Comp Meth Biomech Biomed Eng* 3:553-559
66. Meyer U, Vollmer D, Homann C (2000) Experimentelle und Finite-Element-Analyse der Biomechanik des Unterkiefers unter Belastung. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4:14-20
67. Meyer U, Vollmer D, Runte C, Bouraul C, Joos U (2001) Bone loading pattern around implants in average and atrophic edentulous maxillae: a finite-element analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 29:100-105
68. Meyer U, Wiesmann HP, Kruse-Lösler B, Handschel J, Stamm U, Joos U (1999) Strainrelated bone remodeling in distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg*. 3:800-807
69. Meyer U, Wiesmann HP, Fillies T, Joos U (2003) Early Tissue Reaction at the interface of Immediately Loaded Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18:489-499
70. Nagl W (1981) *Elektronenmikroskopische Laborpraxis*, Springerverlag, Berlin 4-8
71. Ong JL, Carnes DL, Cardenas HL, Cavin R (1997) Surface roughness of titanium on bone morphogenetic protein-2 treated osteoblast cells in vitro. *Implant Dent* 6:19-24
72. Patra AK, DePaolo JM, D'Souza KS, DeTolla D, Meenaghan MA (1998) Guidelines for analysis and redesign of dental implants. *Implant Dent* 7:355-368

73. Pebe P, Barbot R, Trinidad J, Pesquera A, Lucente J, Nishimura R, Nasr H (1997) Countertorque testing and histomorphometric analysis of various implant surfaces in canines: a pilot study. *Implant Dent* 6:259-265
74. Perry, SG (1888) Mehrere Fälle von Implantationen. *Korr Zahnheilk* 2:357-365
75. Qu J, Chehroudi B, Brunette DM (1996) The use of micromachined surfaces to investigate the cell behavioural factors essential to osseointegration. *Oral Diss* 2:102-115
76. Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L (1998) Measurements of stability changes of titanium implants with exposed threads subjected to barrier membrane induced bone augmentation. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin Oral Impl Res* 8:316-322
77. Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L (1998) Stability assessment and histology of titanium implants placed simultaneously with autogenous only bone in the rabbit tibia. *Int J Maxillofac Surg* 27:229-235
78. Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L (1999) Effects to barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone drafts. An experimental study. *Clin Oral Impl Res* 10:267-277
79. Rasmusson L, Meredith N, Sennerby L (1999) The influence of the stability of titanium implants in onlay bone drafts. A histologic and biomechanic study in the rabbit. *Int J Maxillofac Surg* 28:224-231
80. Ratner BD (1993) Society for Biomaterials 1992 Presidential address: new ideas in biomaterials science – a path to engineered biomaterials. *J Biomed Mater Res* 27:837-850
81. Riediger D, Ehrenfeld M (1991) Mikrochirurgische Beckenkammtransplantate in Kombination mit enossalen Implantaten: Ein neues Verfahren zur Rehabilitation extrem atrophierter Kiefer. *Z Zahnärztl Implantol* 7:178-183
82. Romeis B, Böck P (1989) *Mikroskopische Technik*; Urban und Schwarz, München-Wien-Baltimore 234-240/305-308/425-426
83. Roos J, Sennerby L, Lekholm U, Jernt T, Grondahl K, Albrektsson T (1997) A qualitative and quantitative method for evaluating implant success: a 5-year retrospective analysis of the Brånemark implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12:504-514

84. Rubin CT, Lanyon LE (1987) Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. *J Orthop Res* 5:300-310
85. Schliephake H (1997) Das Bränemark-Implantatsystem. Klinik und Langzeiterfahrung. *Dtsch Zahnärztl Z* 52:504-514
86. Schou S, Hølmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard L, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Wenzel A (2003) Implant Surface preparation in the Surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone draft and ePTEE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Imp Res* 14:412-422
87. Schroeder A (1979) Coated hollow cylinder implants: previous experimental and clinical observations. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 89:1136-1137
88. Schroeder A, Stich H, Straumann F, Sutter F (1978) The accumulation of osteocementum around a dental implant under physical loading. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 88:1051-1058
89. Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G (1994) *Orale Implantologie: Allgemeine Grundlagen und ITI-System*; Thieme Verlag, Stuttgart-New York 140-154
90. Spiekermann H (1994) *Farbatlas der Zahnmedizin Band 10, Implantologie*; Thieme Verlag, Stuttgart-New York 16-18/19/22-25
91. Spiessl B (1980) A new method of anatomical reconstruction of extensive defects of the mandible with autogenous cancellous bone. *J Maxillofac Surg* 8:78-83
92. Summers RB (1994) A new concept in Maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium* 15:152-162
93. Summers RB (1994) The osteotome technique: Part 2 - The ridge expansion osteotomy (REO) procedure. *Compendium* 15:422-436
94. Summers RB (1994) The osteotome technique: Part 3 – Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium* 15:698-710
95. Summers RB (1995) The osteotome technique: Part 4 – Future site development. *Compend Contin Educ Dent* 16:1080-1099
96. Sutter F, Weingart D, Mundwiler U, Sutter FJ, Asikainen P (1994) ITI implants in combination with bone grafts: design and biomechanical aspects. *Clin Oral Impl Res* 5:164-172

97. Szmukler-Moncler S, Salama S, Reingewirtz Y, Dubruille JH (1998) Timing of loading and effect of micromotion on bone-implant interface: A review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 43:193-203
98. Tallgren A (1972) The continuing reduction of the residual alveolar ridge in complete denture wearers: a mixed longitudinal study covering 24 years. *J Prosthet Dent* 27:120-132
99. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS (2000) The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol* 71:546-549
100. Thomson P, Eposito M, Gretzer M, Källtrop M, Larson C, Liljenstein E, Mohammadi S (1999) Interactions between modified titanium implant surfaces and tissues. *Clin Oral Impl Res* 10:166-173
101. Tramonte St (1965) A further report on intraosseous implants with improved drive screws. *J oral Implantol* 11:35-37
102. Trisi P, Rao W (1999) Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clin Oral Implants Res* 10:1-7
103. Van Oosterwyck H, Duyck J, Van der Sloten J, Van der Perre G, De Cooman M, Lievens S, Puers R, Naert I (1998) The influence of bone mechanical properties and implant fixation upon loading around oral implants. *Clin Oral Implant Res* 9:407-418
104. Wagner W, Valentin AH (1987) Morphometrischer Vergleich der Knochenrelationen an Titan und einer vanadiumhaltigen und vanadiumfreien Titanlegierung. *Z Zahnärztl Implantol* 3:48-53
105. Wenneberg A, Ektassabi A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B (1997) A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in the rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12:486-494
106. Wenneberg A, Hallgren C, Johansson C, Danelli S (1998) A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clin Oral Implants Res* 9:11-19
107. Wheeler DL, Stokes KE, Hoellrich RG, Chamberland DL, McLoughlin (1998) Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. *J Biomed Mater Res* 41:527-533

108. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ (1996) Six year clinical and histologic study of sinus lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11:26-34
109. Willer J, Noack N, Hoffmann J, Engelhardt HJ (1999) Langzeitergebnisse nach der Inserteration von 1250 IMZ-Implantaten bei verschiedenen Indikationsgebieten. *Z Zahnärztl Implantol* 15:105-110
110. Winkler S, Morris HF, Ochi S (2000) Implant survival to 36 months as related to lenght and diameter. *Ann Periodontol* 5:22-31
111. Zarb G, Albrektsson T (1991) Osseointegration: a requiem of the periodontal ligament? *Int J Periodont Rest Dent* 11:88-91

6 ANHANG

6.1 Der Ethikantrag

Die durchgeführten Versuche dieser Arbeit waren Teil des Versuchsvorhabens „Experimentelle Untersuchungen der Osseointegration von Implantaten bei verschiedenen Knochenaufbereitungsmethoden“.

Leiter dieses Vorhabens sind Herr PD Dr. Dr. Ulrich Meyer und Herr Prof. Dr. Dr. Dr. Ulrich Joos von der Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Münster.

Der Antrag dazu vom 13.05.03, bei der Bezirksregierung Münster eingegangen am 21.05.03, wurde am 09.04.03 der Tierschutzkommission vorgelegt.

Nach detaillierter Darlegung insbesondere der zur Auswertung zu verwendenden Parameter durch den Nachtrag vom 18.06.03, bei der Bezirksregierung Münster eingegangen am 23.06.03, wurde gemäß des Artikels 8 des Tierschutzgesetzes vom 25.05.98 (BGB1. I S. 1105) mittels des Schreibens der Bezirksregierung Münster vom 04.07.03 die Genehmigung zur Durchführung des Versuchsvorhabens erteilt.

Sie ist bis zum 31.07.05 gültig und erlaubt die Versuchsdurchführung an 8 Schweinen.

(Genehmigung durch die Tierschutzkommission siehe unten)

6.2 Die Nichtgenehmigung durch die Tierschutzkommission



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Herrn
PD Dr. Dr. Ulrich Meyer
Herrn
Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos
Herrn
Dr. Andre Büchter
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstr. 30

48149 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 1 - 3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2104
Telefax:
Raum: 423
Auskunft erteilt:
Kerstin Stichling
E-Mail:
kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de
Aktenzeichen:
50.0835.1.0 (G 38/2003)

12 . Juni 2003

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren
Versuchsvorhaben: „Experimentelle Untersuchungen der Osseointegration von Implantaten bei verschiedenen Knochenaufbereitungstechniken“

Ihr Antrag vom 13.05.2003, hier eingegangen am 21.05.2003

Sehr geehrter Herr Dr.. Dr. Meyer,
sehr geehrter Herr Prof. Dr. Dr. Dr. Joos,
sehr geehrter Herr Dr. Büchter,

Ihr o.a. Tierversuchsantrag ist der Tierschutzkommission am 09. April 2003 zur Beschlussfassung vorgelegt worden.

Diese hat das.Versuchsvorhaben grundsätzlich positiv bewertet.
Jedoch bezweifelt die Kommission, dass auf Grund der geringen Tierzahl signifikante Aussagen möglich sind. Nach Ansicht der Tierschutzkommission handelt es sich bei dem beantragten Versuchsvorhaben um orientierende Untersuchungen die den Charakter eines Vorversuchs haben.
Des weiteren bittet die Kommission um genauerer Parameter bezüglich der Auswertung, insbesondere hinsichtlich der Untersuchungen, welche bereits nach einer Woche vorgenommen werden sollen.

Nach Eingang Ihrer Antwort bezüglich der vorgenannten Sachverhalte werde ich nach

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300
E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525
Konten der Landeskasse Münster:
Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520
Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820
OPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

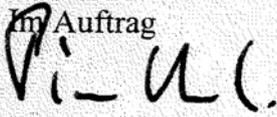
1/2



erneuter Prüfung über die Genehmigung des Tierversuchs entscheiden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. U.', is written over the text 'Im Auftrag'.

Dr. Piontkowski

6.3 Die Genehmigung durch die Tierschutzkommission



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis
Herrn
PD Dr. Dr. Ulrich Meyer
Herrn
Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos
Herrn
Dr. Andre Büchter
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstr. 30

48149 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 1 - 3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2104
Telefax:
Raum: 423
Auskunft erteilt:
Kerstin Stichling
E-Mail:
kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de
AktENZEICHEN:
50.0835.1.0 (G 38/2003)

4. Juli 2003

**Tierschutz;
Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Ihr Antrag vom 13.05.2003, hier eingegangen am 21.05.2003
sowie Ihr Nachtrag vom 18.06.2003, hier eingegangen am 23.06.2003

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d

Sehr geehrter Herr Dr. Dr. Meyer,
sehr geehrter Herr Prof. Dr. Dr. Dr. Joos,
sehr geehrter Herr Dr. Büchter,

gem. § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) in der zur Zeit geltenden Fassung, wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

„Experimentelle Untersuchungen der Osseointegration von Implantaten bei verschiedenen Knochenaufbereitungstechniken“

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.07.2005**.

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300
E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525
Konten der Landeskasse Münster:
Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520
Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820
OPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis

1/3



Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

8 Schweine.

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
PD Dr. Dr. Ulrich Meyer
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstr. 30

48149 Münster

Herr
Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstr. 30

48149 Münster

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Herr Dr. Andre Büchter, darf solange nicht selbstständig am Versuchsvorhaben beteiligt werden, bis der Nachweis der Teilnahme am Tierversuchskursus dem Veterinäramt der Stadt Münster vorliegt.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

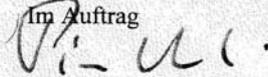
Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Die Mit Antragsteller, Herr PD Dr. Dr. Ulrich Meyer und Herr Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos, erhalten jeweils eine gleichlautende Ausfertigung dieses Bescheides.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski

6.4 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Ausführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn OA PD Dr. med. Dr. med. dent. U. Meyer danke ich für die interessante Themstellung und die ständige Ansprechbarkeit.

Herrn Dr. med. dent. A. Büchter danke ich für die freundliche Unterstützung, Betreuung und zahllose Anregungen.

Herrn PD Dr. rer. nat. H.-P. Wiesmann danke ich für die guten Ratschläge bezüglich der Probenaufbereitung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie der WWU Münster, insbesondere bei Herrn N. Huda, bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Frau J. Richter danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Lösung von EDV-Problemen.

Meiner Freundin U. Höhle danke ich für die Unterstützung und das Verständnis während der gesamten Arbeit.

Meinem Bruder C. Nienkemper danke ich für gewissenhafte Durchsicht meines Manuskriptes.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium und die Promotion ermöglicht haben.

6.5 Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|--|
| Name | Nienkemper, Manuel |
| Wohnort | Brahmsstrasse 15 59269 Beckum |
| Geburtsdatum | 22.11.1979 |
| Geburtsort | Beckum |
| Familienstand | ledig |
| Eltern | Nienkemper, Rudolf Nienkemper, Ursula |

Schulbildung

| | |
|---------------------|-----------------------------------|
| 08/1986 bis 07/1990 | Kettlerer Grundschule, Beckum |
| 08/1990 bis 05/1999 | Albertus-Magnus-Gymnasium, Beckum |

Studium

| | |
|---------------------|---|
| 10/1999 bis 01/2005 | Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster |
| 09/2000 | Vorphysikum |
| 03/2002 | Physikum |
| 01/2005 | Staatsexamen |
| 28.01.2005 | Tag der Approbation |

Beckum, 27.02.2005