





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-

# **Primärkongruenz und periimplantäre Gewebereaktion an der Grenzfläche von sofortbelasteten dentalen Titan- Implantaten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Weigel, Niels

aus

Georgsmarienhütte

2006



Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: PD Dr. H.-P. Wiesmann
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ulrich Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.06



Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. U. Joos-  
Referent: Priv.-Doz. Dr. Hans Peter Wiesmann  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ulrich Meyer

## Zusammenfassung

### **Primärkongruenz und periimplantäre Gewebereaktion an der Grenzfläche von sofortbelasteten dentalen Titanimplantaten**

**Niels Weigel**

Der Trend in der heutigen dentalen Implantologie geht hin zu einer kürzeren Gesamtbehandlungsdauer. Damit auch zu einer früheren definitiven prothetischen Versorgung und somit Belastung der Implantate. Die Notwendigkeit der wissenschaftlich akzeptierten Methode der unbelasteten Einheilphase von drei Monaten im Unterkiefer und sechs Monaten im Oberkiefer wird somit in Frage gestellt und fokussiert das wissenschaftliche Interesse auf das Gewebeverhalten an der Grenzfläche von sofortbelasteten Implantaten zum periimplantären Gewebe. In dieser Studie kam ein mittels der Finite Element Methode (FEM) neu entwickeltes Implantatdesign im Tierversuch zur Anwendung, um die frühe periimplantäre Gewebereaktion zu eruieren. Es wurden insgesamt 32 Implantate in die Unterkiefer von 8 Göttinger Minipigs<sup>®</sup> inseriert. Die eine Hälfte der Implantate (n=16) wurde direkt nach der Insertion mit Einzelkronen versorgt und somit unverblockt, okklusal sofort belastet (Testgruppe). Die andere Hälfte (n=16) wurde mit Einheilkappen versehen und blieben okklusal unbelastet (Kontrollgruppe). Die Entnahme der Gewebeproben erfolgte am 1., 3., 14., 21. und 28. Tag post implantationem. Die histologische Auswertung erfolgte hier auf lichtmikroskopischer Ebene. Unter schwacher Vergrößerung zeigte sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine hohe Kongruenz zwischen enossalem Implantatteil und umliegenden Gewebe. Unter stärkerer Vergrößerung konnte bis zum Ende des Versuchszeitraumes eine ungestörte, physiologisch ablaufende Einheilung aller Implantate (Test- und Kontrollgruppe) beobachtet werden. In der späten Phase waren die Implantate bereits von Geflecht- und Lamellenknochen umbaut, was die mechanische Belastungsfähigkeit der Implantate schon zu diesem Zeitpunkt unterstreicht. Mit diesem makro- und mikroskopischen Implantatdesign konnte hier gezeigt werden, dass die sofortige Applikation von okklusalen Belastungskräften auch an unverblockten Einzelversorgungen keine negative Auswirkung auf die angestrebte Implantateinheilung (Osseointegration) hatte.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.06





## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Interface-Morphologie</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Der Knochen</b>	<b>4</b>
1.2.1. Knochenaufbau und –funktion	4
1.2.2. Knochenarten	5
1.2.2.1. Geflechtknochen	5
1.2.2.2. Lamellenknochen	5
1.2.3. Knochenzytologie	6
1.2.3.1. Osteoblasten	6
1.2.3.1.1. Bone-lining-Zellen	7
1.2.3.2. Osteoklasten	7
1.2.3.3. Osteozyten	8
<b>1.3. Implantateinheilung</b>	<b>9</b>
1.3.1. Osseointegration	9
1.3.1.1. Osteoinduktion	10
1.3.1.2. Osteokonduktion	10
1.3.1.3. Osseointegration	12
<b>1.4. Übersicht heute gängiger Implantattypen/-systeme</b>	<b>13</b>
1.4.1. ITI <sup>®</sup> -Implantat-System	13
1.4.2. Brånemark <sup>®</sup> -Implantate	14
1.4.3. Frialit <sup>®</sup> -2-Implantate	14
1.4.4. Ankylos <sup>®</sup> -Implantate	15
1.4.5. 3i <sup>®</sup> -Implantate	15
<b>1.5. Hauptunterscheidungsmerkmale</b>	<b>16</b>
1.5.1. Einteiligkeit oder Zweiteiligkeit	16
1.5.1.1. Einteilige Systeme	16
1.5.1.2. Zweiteilige Systeme	17
1.5.2. Art der prothetischen Verbindungsstelle (VDI)	17
1.5.2.1. Externe VDI	17
1.5.2.2. Interne VDI	18
1.5.3. Implantationsverfahren und Implantatgeometrie	19
<b>2. ZIELSETZUNG</b>	<b>20</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODE</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Versuchstiere</b>	<b>21</b>
<b>3.2. Verwendetes Studienimplantat</b>	<b>25</b>

<b>3.3. Anästhesieverfahren</b>	<b>28</b>
3.3.1. Neuroleptanalgesie	28
3.3.2. Narkosefortführung	28
3.3.3. Lokale Anästhesie	29
<b>4. CHIRURGISCHES VORGEHEN</b>	<b>30</b>
4.1. Hygiene	30
4.2. Osteotomie des Implantatbettes	30
4.3. Implantatinsertion	33
4.4. Supraversorgung	34
4.5. Postoperative Versorgung der Versuchstiere	36
<b>5. PROBENGEWINNUNG</b>	<b>37</b>
5.1. Explantation	37
5.2. Probenfixierung	38
5.3. Methoden der Präparategewinnung	40
5.3.1. Gewinnung von Dünnschnitten am Mikrotom	40
5.3.2. Probenherstellung mittels der Trenn-Dünnschlifftechnik	41
5.4. Weiterverarbeitung für die mikroskopische Untersuchung	43
5.4.1. Nativ	43
5.4.2. Toluidinblau-Färbung	43
<b>6. VERWENDETE GERÄTE UND MATERIALIEN</b>	<b>45</b>
6.1 Verwendete Geräte	45
6.2 Verwendete Chemikalien	46
6.3 Verbrauchsmaterialien	47
<b>7. ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
7.1. Makroskopische Ergebnisse	48
7.2. Lichtmikroskopische Ergebnisse	49
7.2.1. Ergebnisse nach einem Tag	51
7.2.2. Ergebnisse nach drei Tagen	53
7.2.3. Ergebnisse nach vierzehn Tagen	55
7.2.4. Ergebnisse nach drei und nach vier Wochen	57

<b>8. DISKUSSION</b>	<b>60</b>
<b>9. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>69</b>
<b>10. ANHANG</b>	<b>I</b>
10.1 Abbildungsverzeichnis	I
10.2 Tabellenverzeichnis	II
10.3 Danksagung	III
10.4 Lebenslauf	IV
10.5 Genehmigung der Bezirksregierung Münster	V

## 1. Einleitung

Die Versorgung von Patienten mit enossalen Implantaten hat die chirurgisch-prothetische Zahnheilkunde in den letzten Jahren entscheidend bereichert und ist aus der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde nicht mehr wegzudenken. Mit den zur Zeit angewendeten Behandlungsmethoden können im Prinzip alle Arten von Lückengebissen versorgt werden <sup>[1] [2] [3] [4]</sup>. Ein wachsendes Patienteninteresse an einer Verkürzung der Behandlungsdauer hat zu einem Trend hin zu einer Versorgung mit früh- oder sofort belastbaren Implantaten geführt. Als Voraussetzung für den dauerhaften Erfolg enossaler Implantate gilt heute die knöcherne Verankerung des Implantatkörpers durch unmittelbaren Kontakt der Implantatoberfläche mit dem periimplantären Knochen auf zellulärer Ebene. Wesentlich für den Erfolg der sofortigen Implantatbelastung ist es, Relativbewegungen im Interface zu vermeiden <sup>[5] [6]</sup> sowie eine mechanische Überbelastung des Implantatbettes durch pathologische Deformationen des periimplantären Knochen zu verhindern <sup>[7]</sup>. Die ossäre Re- und Umorganisation ist abhängig von knöchernen Dehnungseffekten (Strains), ausgehend von Mikrobewegungen in der Belastungszone <sup>[8]</sup>. Die Einheit Strain ist definiert als relative Verlängerung von Zellen, berechnet als das Verhältnis zwischen initialer Zelllänge und gedehnter Zelllänge. Es konnte eine direkte Korrelation zwischen Strain und dem Knochenumbau bzw. der Kollagenmineralisation nachgewiesen werden <sup>[9]</sup>. Frost <sup>[10]</sup> unterscheidet eine minimal notwendige Zelldehnung (500 $\mu$ strain) von einer hyperphysiologischen Knochenbelastung (>4000 $\mu$ strain), die zu einem Knochenverlust führt. Diese Kenntnisse der biomechanischen Wirkung von enossalen Implantaten auf den periimplantären Knochen sind, im Gegensatz zum klinischen Erfolg der konventionellen Osseointegration oraler Implantate <sup>[11] [12] [13]</sup>, noch nicht hinreichend dokumentiert. Aus der Tatsache heraus, dass eine Verankerung wesentlich durch neu gebildeten Knochen zustande kommt, wird es für notwendig angesehen, dass enossale Implantate erst nach einer lastfreien Einheilphase von drei Monaten im

Unterkiefer und sechs Monaten im Oberkiefer prothetisch versorgt und damit funktionell belastet werden sollen <sup>[14] [15] [16] [17] [18] [19]</sup>. Bei zu früher Belastung wird allgemein die Gefahr einer fibrösen Gewebeumwandlung anstatt einer direkten periimplantären Knochenapposition gesehen <sup>[17] [20]</sup>. Die Zahl randomisierter Untersuchungen an sofortbelasteten Einzelimplantaten ist noch sehr gering.

### **1.1. Interface-Morphologie**

Aus morphologischer Sicht stellt das Interface eine organische Schicht dar, die zwischen dem alloplastischen Material (z.B. Implantat) und der mineralisierten Knochenmatrix liegt. Es liegen verschiedene Studien an verschiedenen Spezies vor, die erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Morphologie und Morphometrie aufweisen <sup>[21]</sup>. In einer der Studien, die mit titanbeschichteten Plastikimplantaten durchgeführt wurde, fand man eine 20-40nm messende kollagenfreie Schicht und eine 100-500nm messende Schicht mit einer lockeren Anordnung von Kollagenfilamenten. Ebenfalls zwei Schichten wurden in einer Studie mit CpTi-Schraubenimplantaten, die am Menschen und im Kaninchenmodell durchgeführt wurde, gefunden. Eine Schicht war 100-400nm dick und bestand aus einer amorphen Substanz ohne Kollagen und Mineralien, die andere Schicht maß 50-100nm, war knochenständig angeordnet und mineralisiert. In einer Studie mit Biogläsern an der Ratte fand man keine zusätzliche Interfaceschicht, sondern eine direkte Verbindung zum Knochen. Eine Erklärungsmöglichkeit für diese gravierenden Unterschiede könnte sein, dass zum Untersuchungszeitpunkt verschiedene Stadien des Interface Remodelings vorgelegen haben <sup>[22]</sup> und verschiedene Untersuchungen (Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie) durchgeführt wurden.

## 1.2. Der Knochen

### 1.2.1. Knochenaufbau und –funktion

Das Knochengewebe ist neben den Zähnen der härteste Bestandteil des Körpers (Zugfestigkeit  $10\text{kg/mm}^2$ ; Druckfestigkeit  $15\text{kg/mm}^2$ ). Im menschlichen Körper übernimmt das Knochengewebe drei wichtige Aufgaben: Erstens ist er das Stützgerüst für den Bewegungsapparat. Zweitens dient er dem Schutz der inneren Organe und des Knochenmarkes. Drittens spielt er als stoffwechselaktives Gewebe eine wichtige Rolle für die Speicherung von Ionen (v.a.  $\text{Ca}^{2+}$ ) und Mineralien. Umgeben wird das Knochengewebe von einer Knochenhaut, dem Periost. Daran schließt sich eine äußere Rindenschicht (Substantia corticalis oder compacta) an, die ein inneres Gerüstwerk aus feinen Knochenbälkchen (Trabekeln), die Substantia spongiosa, einschließt. Die Stärke dieser Schichten variiert je nach Knochentyp (Geflecht- oder Lamellenknochen) und Knochenposition. Das innere Trabekelwerk ist, angepasst auf die jeweilige Zug- und Druckbelastung, trajektoriell ausgerichtet. Die reife Knochenmatrix besteht aus rund 65% Knochenmineral, größtenteils in Form von Hydroxylapatit, und zu rund 35% aus organischer Matrix. Auch nach Abschluss des Körperwachstums ist der Knochen einem ständigen Umbau (Remodeling) unterworfen. Des weiteren erfolgt eine ständige Anpassung an sich ändernde Druck- und Zugverhältnisse. Lediglich die äußere Form ist genetisch festgelegt (Wolff'sches Gesetz; <sup>[23]</sup>).

## **1.2.2. Knochenarten**

Nach Junqueira und Carneiro <sup>[24]</sup> sind aus histologischer Sicht zwei Arten von Knochengewebe zu unterscheiden. Einmal der Geflechtknochen (auch Faserknochen genannt) und der Lamellenknochen.

### **1.2.2.1. Geflechtknochen**

Das besondere Merkmal dieser Knochenart ist, dass die Kollagenfasern in der Grundsubstanz keinen gerichteten Verlauf zeigen. Gegenüber dem Lamellenknochen ist er weniger stark mineralisiert. Er stellt im Zuge der Knochenbildung, während der Knochenentwicklung und bei der Knochenreparatur den Vorläufer des Lamellenknochens dar.

### **1.2.2.2. Lamellenknochen**

Hier sind die Kollagenfasern (Fibrillen) sowie die an den Fasern assoziierten Knochenminerale ausgerichtet. Er besteht aus 3-7µm dicken Lamellen (Spezial- und Generallamellen), die voneinander abgesetzt sind. Die konzentrisch angeordneten Speziallamellen bilden die so genannten Osteone. Diese beinhalten den Havers'schen Kanal, in welchem Gefäße verlaufen. Durch die im rechten Winkel zu den oben genannten Kanälen verlaufenden Volkmannschen Kanäle stehen diese untereinander in Verbindung.



### 1.2.3. Knochenzytologie

Die im Knochengewebe enthaltenen Zellen sind die Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten, Bone-lining-Zellen, Monozyten, Fett- und Nervenzellen.

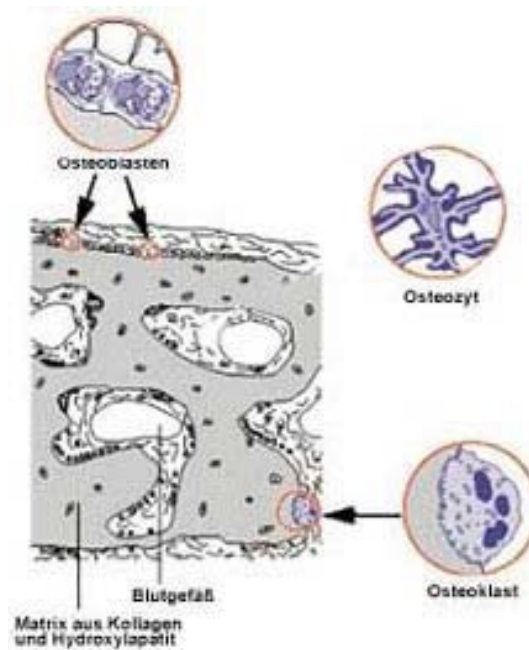


Abb.1: Knochenzellen und -gewebe; Quelle: ©Pfizer GmbH 2002

#### 1.2.3.1. Osteoblasten

Die Osteoblasten leiten sich von lokalen mesenchymalen Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen) ab. Ihre Aufgabe liegt in der Synthesisierung, Sezernierung und Formierung der unmineralisierten Knochengrundsubstanz, dem Osteoid. Sie liegen als einschichtige Zellreihen an der Oberfläche der Knochentrabekel. Über Zellfortsätze stehen sie untereinander in Verbindung. Im aktiven Zustand haben sie eine kubische Form und sind basophil. Bei Inaktivität sind sie flach. Der Aktivitätszustand wird hauptsächlich über

Hormone gesteuert, wie z.B. dem somatotropen Hormon (STH). Die Sezernierung der Syntheseprodukte findet an der Kontaktstelle zur Knochenmatrix statt. Die so gebildete unmineralisierte Knochengrundsubstanz (Osteoid) wird beim Erwachsenen innerhalb von ca. zehn Tagen mineralisiert <sup>[25]</sup>. Verbleiben die Osteoblasten in dieser sezernierten Matrix und werden von ihr umschlossen, dann werden sie als Osteozyten bezeichnet. Sie können auch in den Ruhezustand übergehen und transformieren so zu Bone-lining-Zellen. Andere gehen durch Apoptose (gesteuerter Zelltod) zu Grunde <sup>[26] [27] [28]</sup>.

#### **1.2.3.1.1. Bone-lining-Zellen**

Die Bone-lining-Zellen (Knochenbelegzellen) haben eine flache, längliche Gestalt. Sie lagern sich über dem Osteoid und über der mineralisierten Knochenmatrix an. Vermutlich handelt es sich um ruhende Osteoblasten, die wieder in den aktiven Zustand übergehen können.

#### **1.2.3.2. Osteoklasten**

Die Hauptaufgabe der Osteoklasten besteht im Abbau von vorhandenem Knochengewebe, wie z.B. beim Knochenumbau. Sie entstammen dem hämatopoetischen System <sup>[29]</sup>. Im histologischen Bild imponieren sie als große, verzweigte und mit vielen (bis zu 50) Zellkernen versehene Zellen. Angesiedelt sind sie häufig in Knochenbuchten, den Howship'schen Lakunen, die sie selbst durch vorherige Resorption erzeugt haben. Sind die Osteoklasten aktiv, erscheint die dem Knochen zugewandte Seite stark gefaltet und verzweigt. Diese Auffaltung wird als „ruffled border“ bezeichnet und dient der Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche. Ein einziger

Osteoklast ist in der Lage die Menge an Knochensubstanz abzubauen, die von ca. 150 Osteoblasten aufgebaut wurde.

### **1.2.3.3. Osteozyten**

Als Osteozyt wird die reife Knochenzelle bezeichnet. Sie entstehen aus Osteoblasten, die vollständig von mineralisierter Knochensubstanz umgeben sind <sup>[30]</sup>. Sie haben ein abgeflachtes morphologisches Erscheinungsbild und befinden sich in den lamellären Knochenschichten. Sie besitzen Fortsätze, die die Caniculi ossei bilden, über welche sie im direkten Kontakt zu den Blutgefäßen und der Interzellularflüssigkeit stehen.

### **1.3. Implantateinheilung**

#### **1.3.1. Osseointegration**

Die Osseointegration wurde als „ein direkter, funktioneller und stuktureller Verbund zwischen dem organisierten, lebenden Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ definiert <sup>[20]</sup>. Aus verschiedenen Betrachtungswinkeln wurden aber auch andere Definitionen entwickelt. Aus biomechanischer Sicht bedeutet Osseointegration den effizienten Widerstand gegenüber Scher- und Zugkräften, klinisch wird sie als klinisch asymptotische und starke Fixation, die während funktioneller Belastung erreicht und aufrechterhalten wird, bezeichnet. Morphologisch wird erst dann von Osseointegration gesprochen, wenn ein direkter Kontakt von Implantatoberfläche mit dem lebensfähigen Knochen ohne bindegewebige Zwischenschicht im Lichtmikroskop erkennbar ist <sup>[31]</sup>. Sie stellt einen lebenslangen Prozess von Knochenbildung, Knochenadaption auf Belastung und Repair dar, und sollte deshalb als Prozess aufgefasst werden anstatt als Ergebnis. Die knöcherne Integration von Implantaten lässt sich in drei miteinander verbundene Phasen unterteilen <sup>[32]</sup>.

##### **1.3.1.1. → Osteoinduktion**

##### **1.3.1.2. → Osteokonduktion**

##### **1.3.1.3. → Osseointegration**

### **1.3.1.1. Osteoinduktion**

Eine neuere Definition beschreibt diese Phase als einen Prozess, bei dem die Osteogenese induziert wird und für den größten Teil an neu gebildetem Knochen verantwortlich ist <sup>[32]</sup>. Durch die Mitogenese von undifferenzierten mesenchymalen Stammzellen kommt es zu einer Formation von Osteoprogenitorzellen. Das im Blut enthaltene Fibrinogen wird durch Thrombin zu Fibrin umgewandelt, welches sich der Implantatoberfläche anlagert und damit eine Zellwanderung aus dem Gewebe zum Implantat hin ermöglicht <sup>[33]</sup>. Durch das chirurgische Trauma werden extrazelluläre Flüssigkeit, nicht kollagene Proteine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zu einer Aktivierung der Knochenreparatur führen. Aus den verschiedenen Knochenstrukturen werden Osteoprogenitorzellen chemotaktisch angelockt. Diese proliferieren und differenzieren sich dann zu Osteoblasten und deren Vorläuferzellen <sup>[33]</sup>.

### **1.3.1.2. Osteokonduktion**

Die Osteokonduktion bezieht sich auf die Fähigkeit der Implantatoberfläche, die Knochenbildung zu führen. Es kommt zu einem Heranwachsen von Kapillaren, Gewebe und Osteoprogenitorzellen an das Implantat <sup>[34]</sup>. Eine ausreichende Blutzufuhr ist für die osteokonduktive Migration dieser Zellen wichtig. Das gebildete Blutgerinnsel, dass durch die Migration kontrahiert, muss auf der Implantatoberfläche haften bleiben, damit die Zellen diese auch erreichen. Die Anheftung auf der Implantatoberfläche erfolgt durch das Fibrin als biologischen Kleber und durch die Oberflächenbeschaffenheit des Implantates. Die Fähigkeit der Implantatoberfläche dieses sich während der Wundheilung kontrahierende Gewebe dauerhaft zu fixieren, ist von ihrer

Osteokonduktivität abhängig <sup>[32]</sup>. Von nicht-konduktiven Implantatoberflächen kann sich das gebildete Fibringerinsel durch Retraktion ablösen (Abb.2).

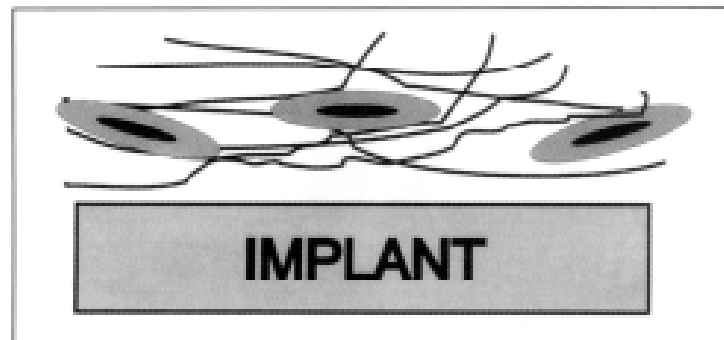


Abb.2: Fibrinretraktion und Kontaktverlust zur Implantatoberfläche. Quelle: Davies J.B. <sup>[33]</sup>

Dadurch findet die Knochenneubildung nicht direkt am Implantat, sondern in einer gewissen Distanz dazu, auf der Oberfläche des umliegenden Knochen statt (Distanzosseogenese, Abb.2; Abb.3a). Die für die Knochenbildung verantwortlichen Zellen, die Osteoblasten, sind ausdifferenziert und haben die Fähigkeit zur Migration verloren <sup>[33]</sup>.

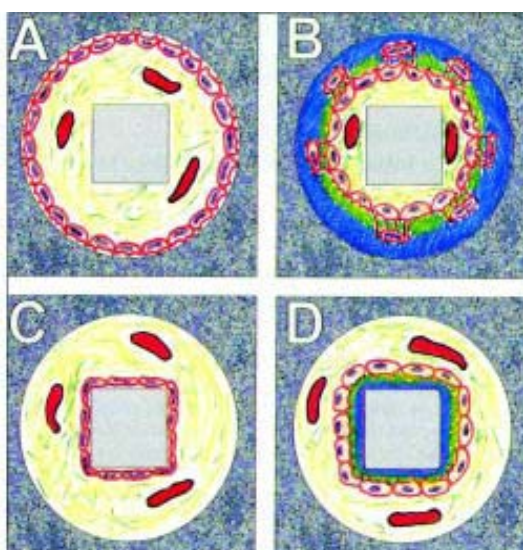


Abb.3a: Distanzosseogenese: A. Osteoblastenanlagerung am ortsfestigen Knochen (A resultiert in B). B. Knochenapposition an ortsfestigen Knochen.  
Abb.3b: Kontaktosseogenese: C. Osteoblastenanlagerung an Implantatoberfläche (C resultiert in D). D. Knochenapposition an Implantatoberfläche. Quelle: Davies J. B. <sup>[33]</sup>

Auf osteokonduktiven Implantatoberflächen (z.B. rauen Oberflächen) hingegen kann das Fibringerüst stabilisiert werden und die Zellen erreichen diese bevor sie ausdifferenziert sind. Damit ist eine Knochenneubildung direkt an der Implantatoberfläche, unabhängig vom umliegenden Knochen, möglich (Kontaktosteogenese, Abb.2; Abb.3b).

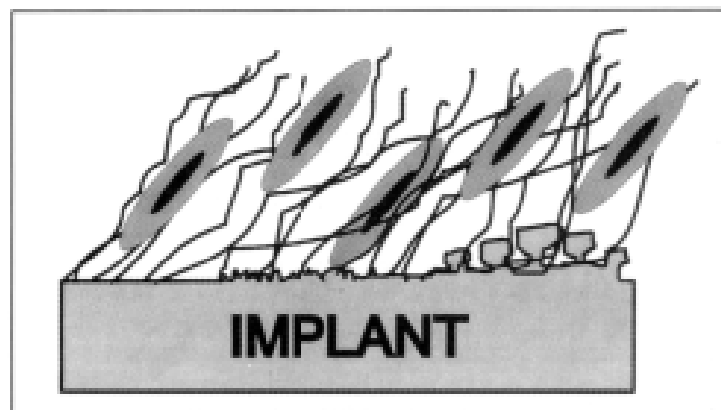


Abb.4: Dauerhafter Fibrinverbund durch raue Implantatoberfläche. Quelle: Davies J.B. <sup>[33]</sup>

Nach Davies <sup>[33]</sup> geht die Knochenbildung dann wie folgt von statten: Die Zellen (Osteoblasten) beginnen nach ihrer Ausdifferenzierung Osteoid (unverkalkte Knochengrundsubstanz) zu bilden. Kalziumphosphat heftet sich an sezernierte nichtkollagene Proteine (Osteopontin und Sialoprotein) und bildet eine fächerförmige Kristallstruktur. Hieran lagern sich Kollagenfasern an, welche im weiteren Verlauf kalzifizieren und den Geflechtknochen bilden.

### 1.3.1.3. Osseointegration

In dieser Phase wird der Geflechtknochen durch Remodeling in lamellären Knochen umgebaut, wodurch eine Stabilisierung des Implantates im biomechanisch beanspruchten Knochen erfolgt <sup>[35]</sup>. In diesem Zusammenhang sind vermutlich die Fortsätze der Knochenzellen von großer

Bedeutung, da sie die auftretenden mechanischen Stimuli weiterleiten sollen und somit eine Adaption des Knochens auf die auftretende Belastung erfolgen soll. Der genaue Ablauf ist allerdings noch unklar <sup>[36]</sup>.

#### **1.4. Übersicht heute gängiger Implantattypen/-systeme**

Das Implantatdesign, also die dreidimensionale Struktur eines Implantates, zeigt eine große Variabilität <sup>[37]</sup> <sup>[38]</sup>. Betrachtet man die Geschichte der dentalen Implantologie, so findet man ursprüngliche Formen wie zum Beispiel Blattimplantate, Schrauben- und Stiftimplantate und subperiostale Implantate in vielen verschiedenen Materialkompositionen. Die Weiterentwicklung führte zu den heute fast ausschließlich verwendeten rotationssymmetrischen Titanimplantaten. Das Ziel unterschiedlicher Implantatformen ist, die Langzeitprognose von Implantat und Suprakonstruktion zu verbessern <sup>[38]</sup>.

##### **1.4.1. → ITI<sup>®</sup>-Implantat-Sytem**

##### **1.4.2. → Brånemark<sup>®</sup>-Implantate**

##### **1.4.3. → Frialit<sup>®</sup>-2-Implantate**

##### **1.4.4. → Ankylos<sup>®</sup>-Implantate**

##### **1.4.5. → 3i<sup>®</sup>-Implantate**

##### **1.4.1. ITI<sup>®</sup>-Implantat-System**

Dieses System ist heute eines der großen Standardimplantatsysteme. Die Implantate gehören in die Gruppe der zweiteiligen, transgingival einheilenden Vollschrauben. Der enossale Teil ist mit einer SLA (**S**andblasted, **L**arge grip, **A**cid etched)-Oberfläche versehen, während der transgingivale Halsbereich



glatt poliert ist. Die Verbindung zum prothetischen Aufbau wird über ein Oktagon (synOcta) bewerkstelligt. Der enossale Implantatteil wird in verschiedenen Durchmessern (3,3mm, 3,5mm, 4,1mm und 4,8mm) und Längen (6-16mm) angeboten.

#### **1.4.2. Brånemark®-Implantate**

Dieses Schraubenimplantat ist heute das weltweit meistuntersuchte. Ursprünglich gehörte es zu den nicht selbstschneidenden, glattmaschinierten Standard-Schrauben-Implantaten, mit einer Rotationssicherung im apikalen Bereich. Weiterentwicklungen führten zu den heute erhältlichen selbstschneidenden Schraubenimplantaten MK-II, MK-III, und MKIV, die teilweise mit einer Titanoxidoberfläche (Ti-Unite) erhältlich sind. Die Verbindung zum prothetischen Aufbau erfolgt heute wie früher über einen externen Hexagon, welcher jedoch bei der MK-III- und MK-IV-Version durch eine neue Innenpassung (Stargrip) modifiziert wurde. Der enossale Teil ist in den Durchmessern 3,3mm, 3,75mm, 4,0mm, 5mm und 5,5mm und in den Längen von 7-18mm erhältlich.

#### **1.4.3. Frialit®-2-Implantate**

Diese Implantate besitzen ein charakteristisches Design in Form eines Stufenzylinders bzw. Stufenschraube und sind in drei unterschiedlichen Oberflächenmodifikationen (Titan- oder Apatitbeschichtung und gestrahlt/geätzte Tiefenstrukturierung) erhältlich. Eine Weiterentwicklung zu den vorgenannten ist die Frialit-2-Synchro-Schraube mit einem speziellen Gewindedesign (Kondensations- und Kortikalgewinde). Die Verbindung zum Aufbau erfolgt bei allen Implantaten auch hier über einen internen Hexagon.

Der enossale Teil ist in den Durchmessern 3,8mm, 4,4mm, 5,5mm und 6,5mm und in den Längen von 8-15mm erhältlich.

#### **1.4.4. Ankylos®-Implantate**

Das Ankylos-Implantat gehört zu den Schraubenimplantaten und besitzt eine ablativ aufgeraute Oberflächenstruktur. Eine Besonderheit stellt die sukzessiv nach apikal zunehmende Gewindetiefe dar. Die oberen 2mm des Implantathalses sind poliert. Die Verbindung zum Aufbau erfolgt über ein Konusprinzip. Der enossale Teil wird in den Durchmessern von 3,5mm, 4,5mm und 5,5mm und in den Längen von 8-17mm angeboten.

#### **1.4.5. 3i®-Implantate**

Das in Deutschland erhältliche 3i-Implantat gehört zu den selbstschneidenden Schraubenimplantaten und besitzt eine durch ein ablatives Verfahren (Ätzung) hergestellte Osseotite-Oberfläche. Die Verbindung zum Aufbau erfolgt ebenfalls über einen Hexagon. Der enossale Teil wird in den Durchmessern von 3,25mm, 3,75mm, 4mm, 5mm und 6mm und mit den Längen von 7-20mm angeboten.

## **1.5. Hauptunterscheidungsmerkmale**

Die Hauptunterschiede der heute gängigen Implantatsysteme beziehen sich vor allem auf:

**1.5.1. → Einteiligkeit oder Zweiteiligkeit**

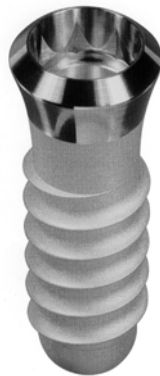
**1.5.2. → Art der prothetischen Verbindungsstelle (VDI)**

**1.5.3. → Implantationsverfahren und Implantatgeometrie**

### **1.5.1. Einteiligkeit oder Zweiteiligkeit**

#### **1.5.1.1. Einteilige Systeme**

→ z.B. ITI<sup>®</sup>-Implantate (Institut Straumann AG, CH-Waldenburg)



### 1.5.1.2. Zweiteilige Systeme

→ z.B. Brånemark<sup>®</sup>- Implantate (Nobel Biocare Norden AB, S-Göteborg)

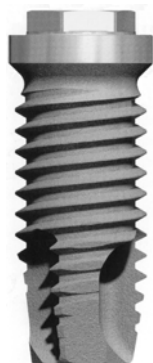


### 1.5.2. Art der prothetischen Verbindungsstelle (VDI)

#### 1.5.2.1. Externe VDI

Meistens eine Flachverbindung mit einer 0,6 mm hohen, hexagonalen Stufe.

→ z.B. Brånemark<sup>®</sup>-Implantate (Nobel Biocare Norden AB, S-Göteborg)

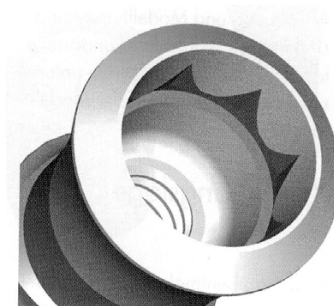


### 1.5.2.2. Interne VDI

→z.B. Frialit<sup>®</sup>-Implantate mit internem Hexagon (Friadent<sup>®</sup> GmbH, D-Mannheim)



→z.B. das synOcta-System<sup>™</sup> der ITI<sup>®</sup>-Implantate mit internem Octagon



### **1.5.3. Implantationsverfahren und Implantatgeometrie**

Bei der chirurgischen Insertion von enossalen Implantaten unterscheidet man zwei verschiedene Methoden, die einzeitige von der zweizeitigen. Bei der einzeitigen Vorgehensweise kommen Implantate (z.B. ITI®-Implantate) zur Anwendung. Dabei perforiert deren Implantathals die Schleimhaut und sie heilen somit transgingival ein. Für das Eingliedern der Suprakonstruktion ist keine weitere chirurgische Intervention notwendig. Bei der zweizeitigen Vorgehensweise kommen Implantate (z.B. Brånemark®-Implantate) zum Einsatz, die nach der Insertion mit einem Mukoperiostlappen abgedeckt werden und dann subgingival einheilen. Dies erfordert für die Eingliederung der Suprakonstruktion einen zweiten chirurgischen Eingriff, in dem das Implantat freigelegt wird. Zudem wird bei einigen Implantatsystemen vor der Insertion ein Gewindeschnitt durchgeführt. Bekannt ist, dass die Primärkongruenz entscheidend von der Aufbereitung des knöchernen Implantatlagers (Gewindeschnitt oder nicht) und der Implantatgeometrie abhängt. Insgesamt führen konische Implantatgeometrien zu besseren Primärkongruenzen.

## **2. Zielsetzung**

Die Implantateinheilung, ob bindegewebig oder knöchern, ist nicht allein vom Biomaterial (z.B. Titan) und dessen Obeflächenbehandlung, der Dichte des Knochens im Implantationsbereich und der lastfreien Einheildauer abhängig. Wie eingangs dargestellt, ist vor allem die Vermeidung von Relativbewegungen im Interface und einer mechanischen Überbelastung des periimplantären Knochens, wesentlich für die erfolgreiche Osseointegration von sofort belasteten dentalen Implantaten. Basierend auf diesen und weiteren vorhandenen wissenschaftlichen Daten und Fakten wurde mittels der Finite Element Methode eine Implantatform entwickelt, die eine hohe Primärkongruenz zwischen Oberfläche und umliegenden Knochen sowie eine optimale Verteilung der Belastungskräfte (Stress und Strain) auf das Implantatlager gewährleisten soll. Das Ziel dieser Arbeit lag in der Evaluierung der mit dieser Implantatform/-struktur erzielten Primärkongruenz sowie der periimplantären Gewebereaktion, die nach definierten Belastungszeiten auf lichtmikroskopischer Ebene determiniert wurden.

### 3. Material und Methode

#### 3.1. Versuchstiere

In dieser Tierstudie, die im Zeitraum vom 05.08.2001 bis 31.01.2002 durchgeführt wurde, dienten acht männliche Göttinger Minipigs<sup>®</sup> (Abb. 12) als Versuchstiere.



Abb.5: Göttinger Minipig<sup>®</sup> im Tierstall

Die Tiere waren 14-16 Monate alt und hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 32 kg. Drei Monate vor Beginn der Studie wurde den Schweinen jeweils der zweite Prämolare (p2) im Unterkiefer extrahiert. Die Tiere wurden von Ellegaard Göttingen Minipigs<sup>®</sup> ApS (Dänemark) bezogen. Das Göttinger Minipig<sup>®</sup> wurde an der Universität von Göttingen (Deutschland) gezüchtet. Es entstand in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts aus einer Kreuzung von Minnesota Minischweinen und



vietnamesischen Hängebauchschweinen (Potbelly) die Basispopulation. Daraus gingen zwei Zuchtlinien hervor, die rein weiße, also unpigmentierte, und die bunte Linie. In die bunte Linie wurde dann die deutsche Landrasse eingekreuzt. Es entstand eine rein weiße Linie des Göttinger Minipigs<sup>®</sup>, die die Art und das Temperament des Minnesota Minischweins, die Fruchtbarkeit des vietnamesischen Hängebauchschweins und den weißen Phänotyp der deutschen Landrasse in sich vereint. Die Population besteht momentan aus 9 Familienlinien. Das Schwein ist ein Omnivor, ein Allesfresser. Das Gebiss (Abb.: 6 und 7) dient in Zusammenarbeit mit anderen Teilen des Kauapparates dem Nahrungserwerb, der Nahrungsaufnahme sowie zu Prüf-, Wehr-, Fraß-, und Reinigungszwecken<sup>[81]</sup>

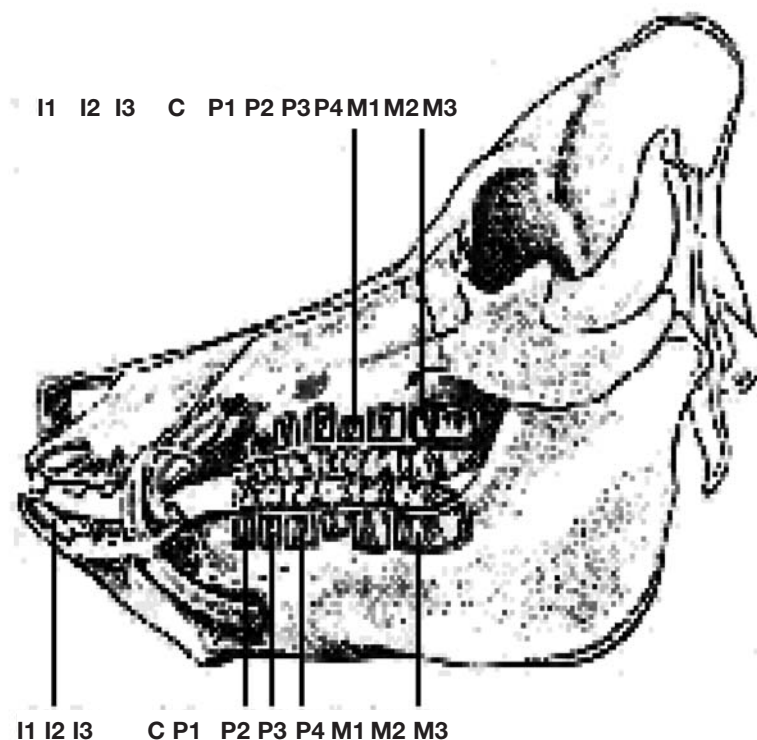


Abb.6: Seitenansicht Schädel; vollständiges bleibendes Gebiss eines Ebers (Habermehl, 1975)

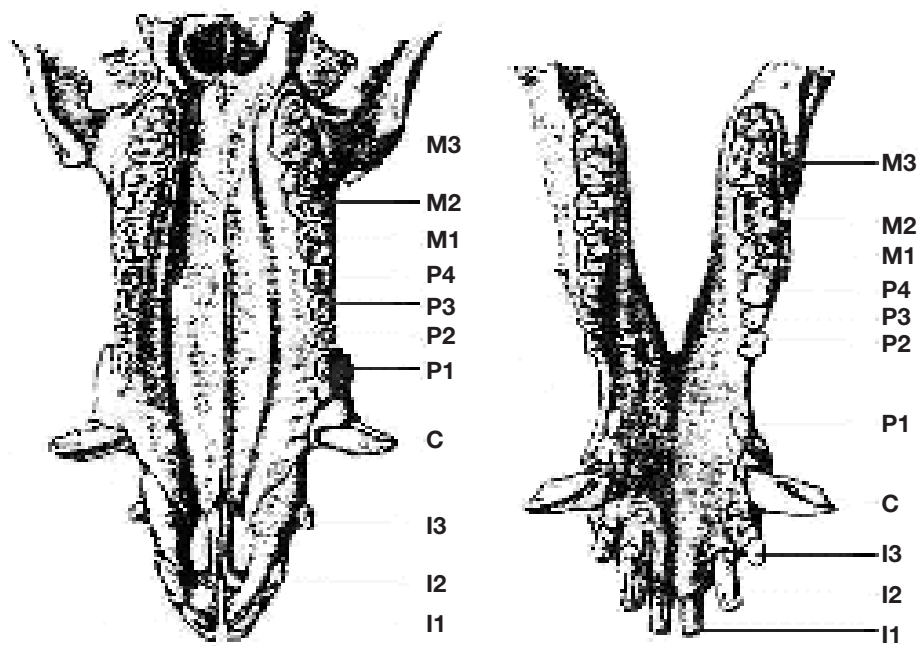


Abb.7: Oberer (li.) und unterer (re.) Zahnbogen des Schweines (Nickel et al., 1987)

Beim Schwein treten, wie bei den meisten Säugetieren, zwei Dentitionen auf (Abb.10). In der ersten Dentition, dem Milchgebiss (Dentes decidui), werden 28 Zähne ausgebildet. Es sind die Schneidezähne, Eckzähne und die Prämolaren (Abb. 8). Der erste Prämolare tritt nur einmal auf und wird in der Literatur entweder zum Milch- oder Dauergebiss gezählt.

p4 p3 p2 c1 i3 i2 i1	i1 i2 i3 c1 p2 p3 p4
p4 p3 p2 (PL) c1 i3 i2 i1	i1 i2 i3 c1 (PL) p2 p3 p4

Abb. 8: Zahnschema Milchgebiss; p=Prämolar; PL=Primatenlücke; c=Caninus; i=Incisivus

Das Dauergebiss besteht aus 44 Zähnen, je Kieferhälfte sind es 6 Schneidezähne, 2 Eckzähne, 4 Prämolaren und 6 Molaren (Abb.9).

M3 M2 M1 p4 p3 p2 p1 c1 i3 i2 i1	I1 i2 i3 c1 p1 p2 p3 p4 M1 M2 M3
M3 M2 M1 p4 p3 p2 p1 (PL) c1 i3 i2 i1	I1 i2 i3 c1 (PL) p1 p2 p3 p4 M1 M2 M3

Abb.9: Zahnschema Dauergebiss; M=Molar; p=Prämolar; PL=Primatenlücke; c=caninus; I=Incisivus

	Engelberg (1917), [39]		Jump, Weaver (1965), [40]		Becker (1970), [41]		Tonge, Mc Cance (1973), [42]		Nickel et al. (1987), [43]	
	OK	UK	OK	UK	OK	UK	OK	UK	OK	UK
Id1	1-3w	4-14d	1-4w	1-4w	7-28d		4w		1-5w	
Id2	12-17w	7-10w	8-17w	7-11w	8-14w	6-10w	-		8-14w	6-10w
Id3	b.G.		b.G.		1m		b.G.		b.G.	
Cd	b.G.		b.G.		1d		b.G.		b.G.	
Pd2	7-10w	7-10w	5-9w	6-12w	5-7w		-		6-12w	
Pd3	1-3w	3-4w	1-3w	3-5w	4-21d	14-30d	+/-4w		1-3w	2-7w
Pd4	6-7w	2-7w	3-4w	1-3w	4-21d	14-28d	+/-4w		1-4w	2-7w
I1	11-14m		-		11-14m		12m		11-14m	
I2	16-20m		-		16-20m		20m		14-18m	
I3	6-9m		-		6-9m		+/-12m		8-12m	
C	6-9m		-		6-9m		12-16m		8-12m	
P1	3,5-6,5m		17-26w	7w	3,5-6m		5-8m		4-8m	
P2	12-16m		-		12-16m		12-16m		12-16m	
P3	12-16m		-		12-16m		12m		12-16m	
P4	12-16m		-		12-16m		8-12m		12-16m	
M1	4-6m		-		4-6m		4m		4-8m	
M2	10-12m		-		10-12m		24m		7-13m	
M3	17-22m		-		17-20m		24m		17-22m	

Tab.1: Angaben verschiedener Autoren zu den Zahndurchbruchszeiten

Die Göttinger Minipigs<sup>®</sup> wurden als Versuchstiere ausgesucht, um sicherzustellen, ein adäquates Knochenangebot in der Breite und Höhe für die Implantatinsertion vorzufinden [44]. Dieses Tiermodell wurde bereits in

früheren Studien erfolgreich angewendet <sup>[45]</sup>. Diese experimentelle Studie wurde von der Tier-Ethik-Kommission der Universität Münster unter der Referenznummer G 90/99 genehmigt.

### **3.2. Verwendetes Studienimplantat**

Es wurden in dieser Studie von der Firma Medartis<sup>®</sup> neu entwickelte konische Schraubenimplantate mit einer Länge von 10 mm und einem Durchmesser von 4,1 mm an der Schulter des Implantates verwendet. Das Design der Implantate wurde mit Hilfe einer Finite Element Methode (FEM) erstellt. Die FEM wurde in den 60er Jahren von Argyris und unabhängig davon von Clough entwickelt. Die Idee war, durch einfache Ansatzfunktionen mit noch unbekanntem Parametern für Teilgebiete (Elemente), das Gesamtverhalten von komplexen Bauteilen zu beschreiben. Damit wird die Lösung einer Differentialgleichung auf die Lösung eines algebraischen Gleichungssystems für die unbekanntem Parameter überführt. Die FEM ist also ein mathematisches Verfahren zur Lösung von Differentialgleichungen, mit denen das Verhalten von Strukturen beschrieben werden kann. So liefert zum Beispiel die Lösung der Gleichungen der Elastizitätstheorie das Verhalten, das heißt die Verformungen und die Spannungen, von Festkörpern unter äußeren Belastungen. So können Konstruktionen bereits im Entwurfstadium am Bildschirm untersucht und optimiert werden, also bevor sie physikalisch existieren. Die FEM ist heute nicht nur in vielen Industriezweigen wie dem Automobilbau, im Flugzeugbau oder im Bauwesen ein nützliches Werkzeug, sondern auch immer mehr im Bereich der medizinischen Forschung. In diesem Fall wurde ein numerisches Modell als Richtlinie zur Abschätzung der Mikrobewegungen unter Einfluss von Kaukräften erstellt. Die Abschätzung erfolgte unter Berücksichtigung des genauen Implantationsortes und der Anatomie des Unterkiefers. Das Ergebnis ist eine fortschrittliche konische Gewindeform (Abb. 10).



Abb. 10: Verwendetes konisches Schraubenimplantat

Das Gewinde, als auch die Krümmung des Implantats, garantieren unter Einfluß von vertikalen Okklusionskräften eine homogene Strainverteilung über die gesamte Implantatoberfläche<sup>[46]</sup>. Des Weiteren wird mit diesem Implantatdesign eine Optimierung des direkten Knochen-Implantatkontaktes (Primärkongruenz) nach der Insertion beabsichtigt. Frühere Untersuchungen, die die FEM benutzten, haben gezeigt, dass ein derartiges Implantatdesign zu Mikrobewegungen in einem Ausmaß von 2000-3000  $\mu$ strain in dem der Implantatoberfläche angrenzenden Knochenschicht führt (Grenzbedingungen: 300N vertikale Kraft, bei normaler Knochendichte und einem direkten Implantat-Knochen Kontakt) <sup>[47]</sup> <sup>[48]</sup>. Um ein optimiertes Einwachsen von Osteoblasten zu erreichen, wurde im Bereich der Implantatschulter und dem apikalen Bereich ein Mikrorelief erzeugt (Abb. 11 und 12). Dieses besteht aus 20 $\mu$ m tiefen und 40 $\mu$ m weiten gewindeförmigen Einziehungen.



**Abb. 11: Mikrorelief im Bereich der Implantatschulter**



**Abb. 12: Mikrorelief im apikalen Bereich**

### **3.3. Anästhesieverfahren**

#### **3.3.1. Neuroleptanalgesie**

Die Allgemeinanästhesie erfolgte intramuskulär etwa 1,5 cm kaudal der Ohrbasis in den Musculus biventer cervicus mit Atropin (Atropinum Sulfuricum 1%) 0,02 mg/kg KG, Ketamin (Ketanest®) 15 mg/kg KG und Azaperon (Stresnil®) 3mg/kg KG als Mischspritze (Tab.2). Es wurden Kanülen der Größe Nr. 1 (0,9mm x 40mm) verwendet. Mit dem Herausziehen der Kanüle begann die Zeitmessung in Sekunden bis die Tiere die ersten ataktischen Bewegungen zeigten, bis sie niedergingen, sich in Brustlage und abschließend in Seitenlage befanden.

#### **3.3.2. Narkosefortführung**

Anschließend wurden die Tiere, auf einem OP-Tisch aus Metall gelagert, der chirurgischen Intervention zugeführt. Die Erhaltungsdosis erfolgte ebenfalls über eine Mischinjektion aus Azaperon (Stresnil®) 3mg/kg KG i.v. und Ketamin (Ketanest®) 10mg/kg KG i.v.. Bis zum Wiedererlangen der Muskelrigidität wurden im fünfminütigen Abstand die relevanten Reflexe getestet.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Konzentration</b>	<b>Dosis/kg KG</b>
Azaperon	Janssen-Cilag GmbH	40mg/ml	3mg
Ketamin	Pfizer Pharma GmbH	100mg/ml	15mg
Atropin	Braun Melsungen AG	0,5mg/ml	0,02mg

**Tab. 2: Übersicht verwendeter Medikamente bei der Allgemeinanästhesie**

### **3.3.3. Lokale Anästhesie**

Das Operationsgebiet wurde jeweils von bukkal und von lingual mit ca. 1,5ml des Lokalanästhetikums Ultracain<sup>®</sup>, mit dem Wirkstoff Articain (ein Tiophen-Derivat mit 2% Epinephrinzusatz) infiltriert, um für eine lokale Schmerzausschaltung und eine Blutarmut im Operationsgebiet zu sorgen.



## 4. Chirurgisches Vorgehen

### 4.1. Hygiene

Die chirurgischen Eingriffe an den acht Minischweinen wurden in einem speziellen Tier-Operationssaal unter aseptischen Bedingungen durchgeführt. Die im Operationssaal befindlichen Personen trugen einen sterilen Operationskittel sowie eine Kopfhaube und einen Mundschutz. Der Körper der Tiere wurde bis auf das OP-Feld mit einem sterilen Tuch abgedeckt.

### 4.2. Osteotomie des Implantatbettes

Nach erfolgter allgemeiner und lokaler Anästhesie, wie oben beschrieben, begann die chirurgische Intervention. Im Bereich der extrahierten zweiten Prämolaren (p2) wurde die Mukosa von krestal her ausgestanzt. Die Stanz-Fundi wurden von verbleibenden periostalen Weichteilresten vollständig gesäubert und der Kieferknochen dargestellt (Abb.13).



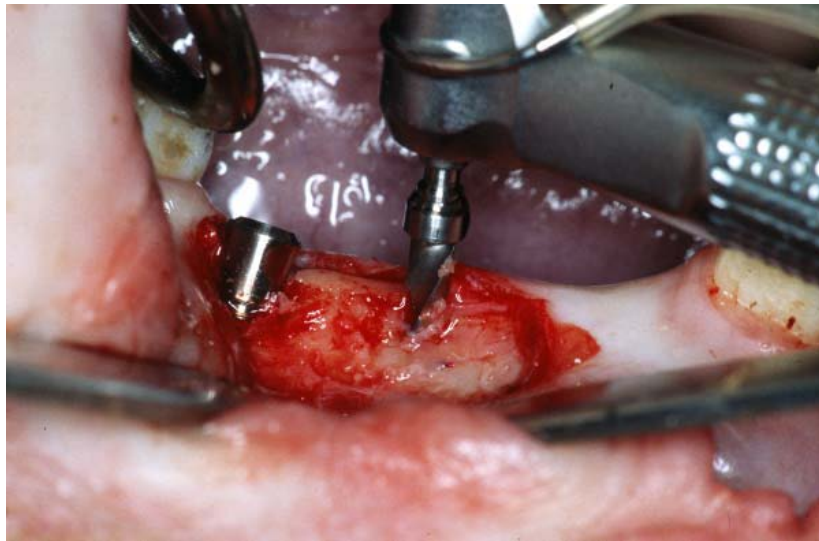
Abb.13: Dargestellter Kieferknochen

Diese Inzisionstechnik scheint keine Auswirkung auf die Überlebensrate von Implantaten zu haben. Scharf und Tarnow <sup>[49]</sup> verglichen Implantatüberlebensraten nach krestalen und bukkalen Sulkusinzisionen und stellten keine Unterschiede fest. Casino et al. <sup>[50]</sup> bestätigten diese Befunde. Al Ansari et al. <sup>[51]</sup> berichten über Vorteile der Implantatinserterion ohne Bildung eines Mukoperiostlappens. Der knöcherne Alveolarfortsatz wurde daraufhin digital inspiziert und der Stanzfundus mit einem Rosenbohrer mittlerer Größe ( $\varnothing$  2,3mm) angekörnt (Abb.14).



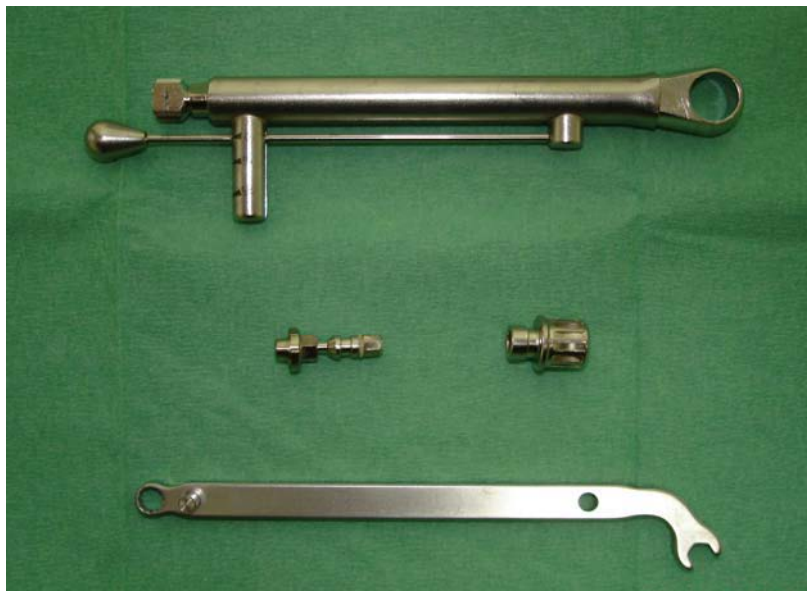
**Abb.14: Ankörnung mit dem Rosenbohrer**

Die maschinelle Aufbereitung des Implantatlagers erfolgte intermittierend, mit niedriger Umdrehungszahl (500 Upm) unter externer Kühlung mit steriler, isotonischer Kochsalzlösung zunächst mit dem Pilotbohrer ( $\varnothing$  2,2mm) bis auf eine Länge von ca. 8mm. Mittels einer Tiefenmesslehre mit Distanzindikator wurde die korrekte Tiefe und Achse überprüft. Nach Abschluss der Pilotbohrungen erfolgte die definitive Tiefen- und Durchmesserdimensionierung mit einem Spiralbohrer ( $\varnothing$ 3,5mm);(Abb.15).



**Abb.15: Definitive Bohrung mit einem Spiralbohrer ( $\varnothing$ 3,5mm)**

Erneut erfolgte eine Kontrolle mit der Tiefenlehre. Es wurden standardisierte Instrumente, gemäß den Herstellerangaben für 10mm lange Implantate verwendet (Abb.16).



**Abb.16: Verwendete Instrumente des Herstellers**

Die niedrige Umdrehungszahl stellte sicher, eine Überhitzung des Implantatlagers während der Aufbereitung zu vermeiden und optimale Heilungsbedingungen zu gewährleisten. Die Relation zwischen Umdrehungszahl und Hitzeentwicklung ist zwar noch umstritten, doch propagieren die meisten Hersteller von Implantatsystemen eine geringe Umdrehungszahl (ca. 600 Upm) zur Osteotomie des Implantatlagers. Watanabe et al. <sup>[52]</sup> verglichen die Bohrer von drei verschiedenen Implantatsystemen und schlussfolgerten, dass eine Irrigation mit einer Salzlösung während des Bohrvorganges eine Überhitzung des Implantatlagers wirksam verhindern konnte.

#### 4.3. Implantatinsertion

Jedem Schwein wurden pro Unterkieferseite zwei Implantate zwischen Eckzahn (C) und drittem Prämolaren (P3) inseriert (Abb.17;Tab. 3).

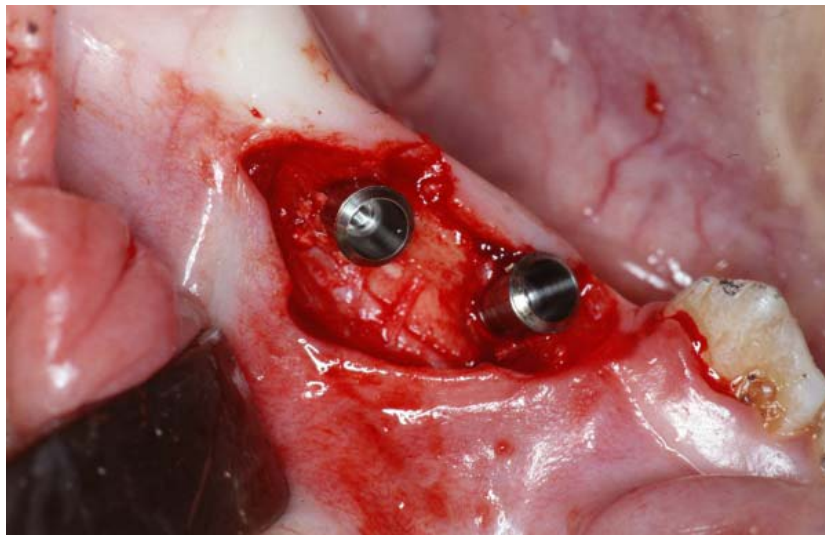


Abb.17: Insetrierte Implantate zwischen Eckzahn ( C )  
und drittem Prämolaren ( P3)

Minipig®	Anzahl der inserierten Implantate	UK-Region der belasteten Implantate/UK-Seite „Testgruppe“	Regio der <u>nicht</u> belasteten Implantate/UK-Seite „Kontrollgruppe“	Dauer der Belastung bzw. Nichtbelastung
I	4	P2	PL	1 Tag
II	4	P2	PL	3 Tage
III	4	P2	PL	14 Tage
IV	4	P2	PL	14 Tage
V	4	P2	PL	21 Tage
VI	4	P2	PL	21 Tage
VII	4	P2	PL	28 Tage
VIII	4	P2	PL	28 Tage

Tab. 3: Implantationsprotokoll; P2= 2.Prämolar; PL= Primatenlücke

Die Insertion erfolgte vorsichtig, manuell, mit einer speziell angefertigten Ratsche und einem Drehmomentaufsatz. Nach der Implantation befand sich die Implantatschulter 1mm oberhalb des Knochenniveaus, um einen zirkumferenten, bindegewebigen Kragen als Schutzschicht zu erhalten.

#### 4.4. Supraversorgung

Nach Abschluss der chirurgischen Eingriffe wurde das Operationsfeld mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt und auf jeder Kieferseite jeweils zwei konfektionierte Abutments als Supraversorgung eingebracht. Beide Implantate heilten somit transgingival ein. Im Bereich der Primatenlücke (PL) erreichten die Abutments nicht die Okklusionsebene (Non-Okklusion) und waren damit keiner okklusalen Belastung ausgesetzt. Im Bereich des zweiten Prämolaren (P2) wurden höhere Abutments verwendet, die die

Okklusionsebene erreichen. Mit besonderer Sorgfalt wurde darauf geachtet, dass die okklusale Belastung hier nur über einen statischen Kontaktpunkt zustande kam (Abb.18) und die Belastungsrichtung auf vertikal beschränkt blieb, um eine horizontale Überbelastung zu vermeiden. Die Okklusion wurde mit einer feinen Okklusionsfolie überprüft (Abb.19) und nach Bedarf mit einem Diamantbohrer eingeschliffen.



**Abb.18: Statische Okklusion am Implantat Regio ( P2 ) über einen Kontaktpunkt; Non-Okklusion am Implantat Regio ( PL )**



**Abb.19: Überprüfung der Okklusion mit einer feinen Okklusionsfolie**

Dieses Okklusionskonzept wurde auf Basis der vorhandenen Literaturdaten [53] [54] [55] [56] [57] zu bereits osseointegrierten Implantaten entwickelt und umgesetzt.

#### **4.5. Postoperative Versorgung der Versuchstiere**

Zum Aufwachen aus der Narkose wurden die Schweine in eine saubere, gekachelte Einzelbox verbracht. Dort stand ihnen ausreichend Wasser und Nahrung zur Verfügung. In den ersten postoperativen Tagen wurden die Tiere täglich auf Wunddehiszenzen und allgemeinen Infektionen hin untersucht. Danach wurden wöchentlich klinische Kontrollen durchgeführt, um den allgemeinen Gesundheitszustand beurteilen zu können.

## 5. Probengewinnung

### 5.1. Explantation

Nach Ablauf der jeweils geplanten Belastungsperiode (siehe Implantationsprotokoll „Explantationszeitraum“) wurden die Schweine wie oben beschrieben narkotisiert und dann durch Gabe einer intrakardialen Überdosis des Tötungsmittels T 61<sup>®</sup> (Fa. Hoechst AG) getötet. Der Eintritt des Todes wurde durch den Nachweis von Atem- und Herzstillstand sowie fehlender Muskelspannung jeweils bestätigt. Zu den einzelnen Explantationszeitpunkten wurden dann durch Kontinuitätsresektionen mit Sicherheitsabständen nach dorsal und ventral die Implantatregionen mittels einer Knochensäge und Knochenmeißel, unter permanenter Kühlung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung, osteotomiert (Abb.20).

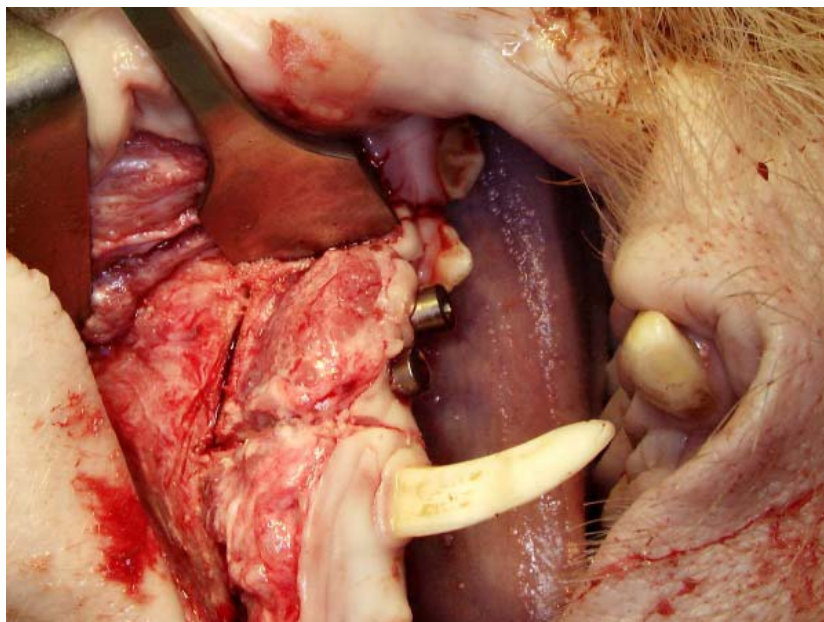
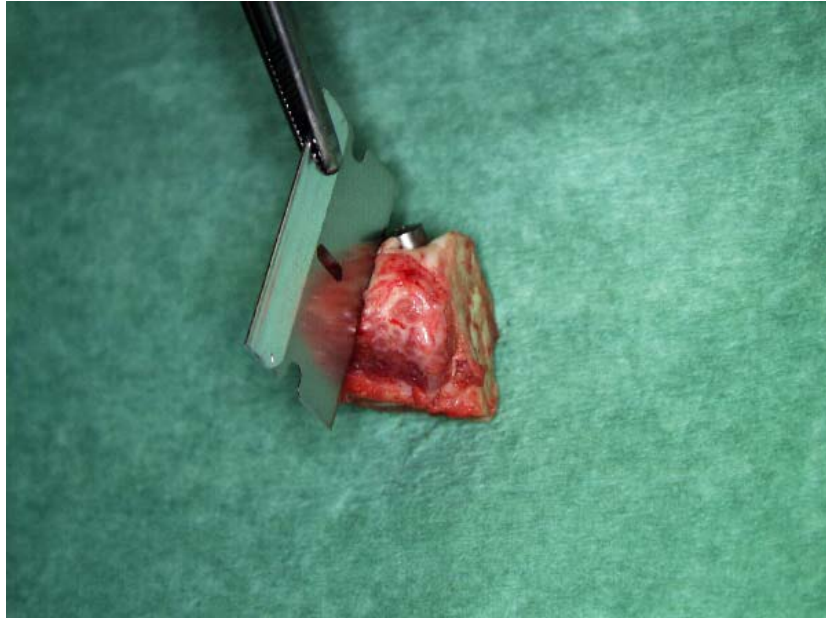


Abb.20: Osteotomie der Resektate



Anschließend wurde ein Teil der Resektate durch wiederholtes Trennen mit einem Klinsenmeißel in vestibulo-oraler Richtung vereinzelt (Abb.21).



**Abb.21: Vereinzlung der Resektate mittels Klinsenmeißel**

Die so erhaltenen Resektate wurden dann für die Immunhistologie, Rasterelektronentransmissionselektronenmikroskopie und die Methylmethacrylat-Einbettung ( Lichtmikroskopie) randomisiert.

## **5.2. Probenfixierung**

Die Kieferblöcke wurden direkt nach Vereinzlung für 12 Stunden in einer 10% gepufferten Formalin-Lösung (0,1 M Phosphatpuffer) fixiert, um dann der Methylmethacrylat-Einbettung zugeführt zu werden. Nachdem die Proben gewässert wurden, wurde das Polymerisationssystem Technovit® 9100 NEU (Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG Kulzer, D-Wehrheim) auf Methylmetacrylat-Basis verwendet, das speziell für die Einbettung von

mineralisierten Geweben in der Lichtmikroskopie entwickelt wurde. Die Proben wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe über 24h dehydriert, mit Xylol entfettet, mit Technovit 9100 NEU präinfiltriert, infiltriert eingebettet und dann im Eisfach bei -18°C auspolymerisiert (Tab.4).

Vorgang	Agens	Zeitdauer	Temperatur
<b>Entwässerung</b>	70%iger Alkohol	ca. 3 Tage	Zimmertemperatur (ca. 21°C)
		ca. 3 Tage	
	80%iger Alkohol	ca. 3 Tage	
	80%iger Alkohol	ca. 3 Tage	
	96%iger Alkohol	ca. 7 Tage	
	96%iger Alkohol	ca. 7 Tage	
	100%iger Alkohol	ca. 7Tage	
	100%iger Alkohol	ca. 7Tage	
		(Je nach Proben- größe individuell angepasst)	
<b>Entfettung</b>	Xylol	1 Tag	Zimmertemperatur (ca. 21 °C)
<b>Präinfiltration</b>	Technovit® 9100 NEU	4 Stunden	
<b>Infiltration</b>	Technovit® 9100 NEU	4 Tage	+ 4°C (Kühlschrank)
<b>Einbettung</b>	Technovit® 9100 NEU	1 Tag	- 18°C (Eisfach)

**Tab.4: Einbettungsprotokoll für Technovit® 9100 NEU**

### 5.3. Methoden der Präparategewinnung

#### 5.3.1. Gewinnung von Dünnschnitten am Mikrotom

Zur Herstellung der Dünnschnitte wurde ein Mikrotom vom Typ Polycut E der Firma R. Jung GmbH (Nußlock, Deutschland) verwendet (Abb.22).



Abb.22: Mikrotom vom Typ Polycut E

Das Mikrotom besitzt einen Schlitten, auf den der jeweilige Präparateblock parallel zum darüber liegenden Messer eingespannt wird. Mit der eingestellten Vorschubgeschwindigkeit und Schichtdicke fährt dieser dann samt Präparateblock unter dem Messer hindurch und erzeugt einen Dünnschnitt. Bei jedem Durchlauf hebt sich der Schlitten jeweils um die eingestellte Schnittdicke. Die in diesem Fall zu schneidende Materialkombination, Titan und Knochen, erforderte kleinstmögliche

Schnittgeschwindigkeiten von 0,1mm/s-0,2mm/s. Das gewählte Standardmesser mit einem Schnittwinkel von 40° wurde so flach wie möglich montiert, um einen effektiven Schnittwinkel von nur noch 5° zu erzielen. Die Schnittdicke lag im Bereich von 5-8 µm. Vor jedem Schnitt wurde das Messer und die Oberfläche des Präparateblockes mit Ethanol (30%) benetzt um die Elastizität des Dünnschnittes zu erhöhen. Die erzeugten Dünnschnitte wurden während der Schneidphase vorsichtig mit einer Pinzette ergriffen, in Schneiderichtung abgehoben und anschließend in Aqua destillata eingelegt. Danach wurden die vorbereiteten, mit einer Gelatine –Chromalaun-Lösung beschichteten, Objektträger (Superfrost plus) ebenfalls in Aqua destillata eingetaucht und die Dünnschnitte vorsichtig mit einer Pinzette darauf fixiert. Anschließend wurde mit einer Pipette ein Tropfen Ethanol (50%) auf den Dünnschnitt geträufelt und mit einer dünnen, klaren Folie abgedeckt. Mit einem Tuch wurde der Dünnschnitt dann möglichst faltenfrei ausgestrichen und der Überschuss an Alkohol und Aqua destillata ausgepresst. Mit einer PVC-Folie (Kisolfolie) versehen und mit Bleigewichten beschwert wurden die Präparate für 24h im Brutschrank bei 50°C fixiert.

### **5.3.2. Probenherstellung mittels der Trenn-Dünnschlifftechnik**

Die Herstellung der Trenn-Dünnschliffe erfolgte wie von Donath <sup>[58]</sup> beschrieben. Dieses Verfahren erlaubt die Herstellung von 70µm dicken Schliffen, von schlecht bzw. nicht schneidbaren Präparaten. Nach der Einbettung der Proben wurden die Kunststoffblöcke mit einer Schleif- und Poliermaschine des Typs Phoenix 3000 (Jean Wirtz GmbH & Co KG, Düsseldorf D) so zurecht geschliffen, dass die histologisch zu untersuchenden Strukturen an die Oberfläche traten und um die Präparate ein 3-4mm breiter Rand stehen blieb. Die bearbeiteten Probenblöcke wurden dann mit einem 3-Komponenten-Kleber Technovit® 4000 (Heraeus Kulzer) auf einen Kunststoffobjektträger aufgeklebt. Nach der Auspolymerisation

wurden die Proben im EXAKT-Mikroschleifsystem (Exakt Apparatebau GmbH & Co KG, D-Norderstedt) angeschliffen, um eine Planparallelität zu erreichen. Es folgte die Herstellung der Dünnschliffe. Mit Schleifpapier der Körnung P800 und anschließend P1000 wurden die Proben mit dem EXAKT-Mikroschleifsystem auf eine Schichtdicke von 100µm runter geschliffen. Dies ergab dann abzüglich der Dicke der Klebeschicht Präparatestärken von ca. 70µm.

$$\mathbf{d \text{ Klebeschicht 1} = d \text{ gesamt} - ( d \text{ Probenträger incl. Probe} + d \text{ Objektträger )}$$

Abschließend erfolgte das Polieren der Dünnschliffe mit Polierpapier der Körnungen P2400 und P4000.

## 5.4. Weiterverarbeitung für die mikroskopische Untersuchung

### 5.4.1. Nativ

Ein Teil der Mikrotom-Schnitte und der Dünnschliffe wurde für die Begutachtung auf schwacher mikroskopischer Ebene im nativen Zustand belassen.

### 5.4.2. Toluidinblau-Färbung

Der andere Teil der erzeugten Proben wurde mit dem basischen, metachromatischen Farbstoff (Farben können unter bestimmten Bedingungen wechseln) Toluidinblau angefärbt. Diese Färbemethode eignet sich als Übersichtsfärbung und zeichnet sich durch ihre einfache Durchführung und gute Standardisierung aus. Des weiteren bietet sie spezifische Differenzierungsmöglichkeiten durch metachromatische Farbeffekte. Letzteres wurde durch die von Donath modifizierte Verfahrensweise der klassischen Toluidinblau-Färbung erreicht, in dem die Schnitte bzw. Schliffe 5 Min. mit Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) vorbehandelt (angeätzt) wurden. Nach gutem Abspülen mit Leitungswasser wurden sie 15 Min. in Toluidinblau-Lösung (Tab.5) verbracht und wiederum mit Leitungswasser abgespült. Nachdem die Präparate getrocknet waren, wurden sie mit einem Deckglas eingedeckt.

6 T Toluidinblau	1g/100ml Aqua dest. gelöst
3 T Natriumkarbonat	2,5g/100ml Aqua dest. gelöst
1 T Ethylalkohol	70%

**Tab. 5: Zusammensetzung der Färbelösung (T= Teile)**

So können Knochenan- und -umbauvorgänge gut dargestellt werden. Es werden zelluläre Details differenziert dargestellt, indem Zell- und Faserzusammensetzungen in verschiedenen Tönen (rosa, blau bis violett) angefärbt werden. Dabei stellt sich reifer (mineralisierter) Knochen von gar nicht gefärbt, über rosa bis lila dar. Nicht mineralisiertes Gewebe (Osteoid = Kollagen + Interzellulärsubstanz), Zellen und Zellkerne färben sich bläulich.

## 6. Verwendete Geräte und Materialien

### 6.1 Verwendete Geräte

Mikrotom vom Typ Polycut E	Jung GmbH, Nußlock, Deutschland
Wasserbad	Walter F.C. Ebel, Hamburg, Deutschland
Trockenschrank US/UL-Typ	Memmert, Schwabach, Deutschland
Mikroskop Typ 28512	Wild, Heerburg, Schweiz
Mikroskop Typ LEO 1530 VP	Oberkochen, Deutschland
Fotomikroskop Typ 114	Nikon, Japan
Winkelstück mit Wasserkühlung	KaVo, Deutschland
Ratsche	Medartis, Basel, Schweiz
Rosenbohrer	Komet, Deutschland



## 6.2 Verwendete Chemikalien

Aceton	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Alkohol 100%	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Alkohol 96%	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Alkohol 80%	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Alkohol 70%	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Alkohol 50%	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Anilinöl-Alkohol	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Aqua dest.	Zentralapotheke der Uniklinik Münster, Deutschland
Celloidin-Äther	Chroma, Diagonal, Münster, Deutschland
Eisessig-Alkohol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Essigsäure	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ethylendiamin-tetraessigsäure (EDTA)	Serva, Heidelberg, Deutschland
Ethanol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Paraformaldehyd	Merck, Darmstadt, Deutschland

PBS-Puffer, Phosphatpuffer nach Sörensen (pH 7,4)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Propan	Westfalengas Münster, Deutschland
Stickstoff flüssig	Westfalengas Münster, Deutschland
Xylol	Merck, Darmstadt, Deutschland

### **6.3 Verbrauchsmaterialien**

Objektträger	Superfrost, Dako, Hamburg
OP-Handschuhe	Biogel, Regent, Broxbourne, England
Einwegspritzen	Amefa, Kriffel, Deutschland
Skalpelle Nr. 15	Feather Industries, Japan
Probengefäße	Glasküvetten, Waldeck, Deutschland
Fotofilm, Kodak Color	Kodak, Eastman, Rochester, USA
Deckgläser Typ 38116; 24x60 mm	Menzel, Braunschweig, Deutschland

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Makroskopische Ergebnisse

Alle Implantate konnten primär stabil in den Unterkieferknochen der Schweine inseriert werden. Die Zuteilung der einzelnen Versuchstiere und der Implantate auf die verschiedenen Test- und Kontrollgruppen kann der Tab.3 entnommen werden. Die Lokalisation der Implantate im Unterkiefer gibt Abb.17 wieder. Die Wundheilung post operationem verlief bei allen Schweinen komplikationslos. Nur an einem Implantat aus der Kontrollgruppe (nicht belastet) traten am 14. postoperativen Tag, bedingt durch eine gingivale Dehiszenz, klinische Zeichen einer Weichgewebsinfektion auf und zeigte in der histologischen Betrachtung eine deutliche epitheliale/bindegewebige Einscheidung mit Verlust der vollständigen Osseointegration (Abb.23).

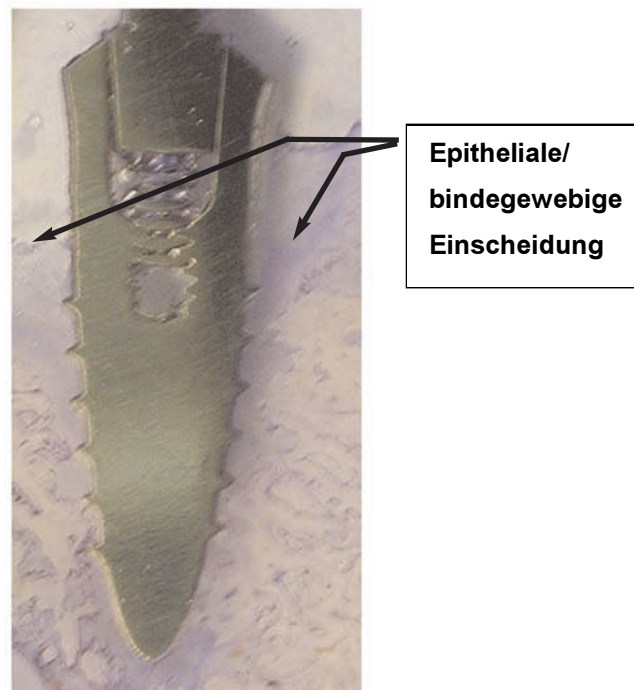


Abb. 23: Minipig®, IV, PL UK links

Alle anderen periimplantären Weichgewebsregionen blieben bis zur Explantation (Tab.3) klinisch entzündungsfrei und die Implantate zeigten keine Anzeichen von Mobilität.

## 7.2. Lichtmikroskopische Ergebnisse

Die Histologie bestätigte den klinischen Befund, dass alle anderen Implantate entzündungsfrei und stabil im Knochen verankert waren. Alle Implantate wurden monokortikal inseriert (Abb.24).

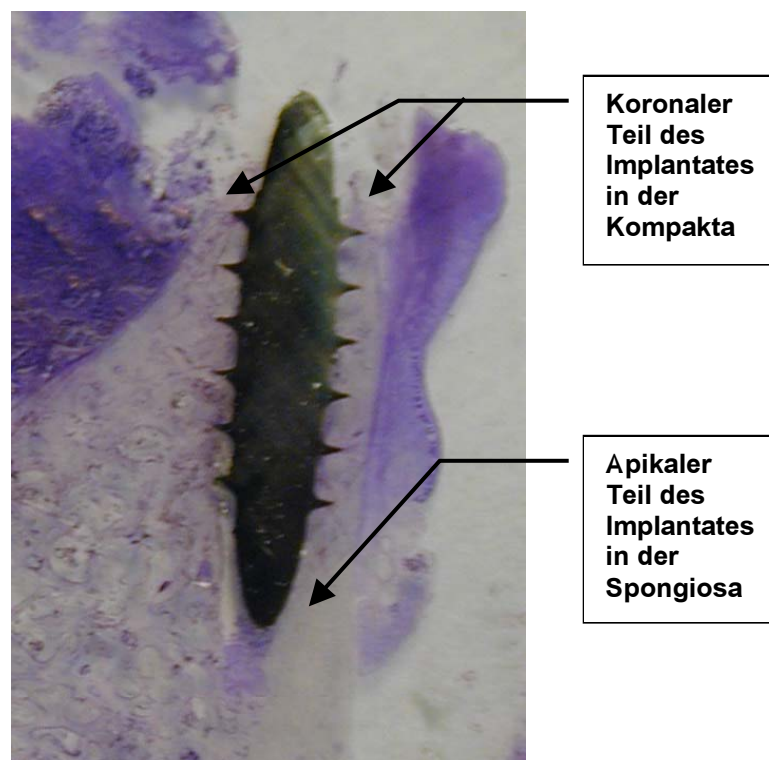


Abb.24: Exemplarische Darstellung der monokortikalen Implantatinsertion

Während der histologischen Aufbereitung der Präparate mittels der Dünnschnitttechnik wurde das periimplantäre Gewebe lokal, artifiziell von der Implantatoberfläche abgelöst. Das sichtbare Gewebeprofil war jedoch

kongruent zu dieser. Über die gesamte Studiendauer hinweg konnte lichtmikroskopisch ein direkter Kontakt vom inserierten Biomaterial (Titan) zum umliegenden Gewebe nachgewiesen werden. Bindegewebige Veränderungen mit seinen charakteristisch vorkommenden Blutgefäßen und Fibroblasten konnte in den untersuchten Arealen der Grenzflächen (Interfaces) nur vereinzelt in sehr geringem Umfang beobachtet werden. Bindegewebige Abkapselungen traten nicht auf. Unter stärkerer Vergrößerung fand sich hier bei allen Gruppen (Test- und Kontrollgruppen) ab dem dritten Tag post operationem eine unterschiedlich stark ausgeprägte, vom basischen Farbstoff Toluidinblau angefärbte, Gewebeschicht zwischen dem präformierten Lagerknochen und dem Implantat. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um von Osteoblasten neu gebildeter, unverkalkter Knochengrundsubstanz, dem Osteoid. Bei weiterer Vergrößerung stellten sich, sowohl im Bereich der Gewindegänge als auch in den mikrostrukturierten Bereichen, Zellen dar, die ein- und mehrschichtig angeordnet waren. Die Zellen zeigten hier wie auch in den umliegenden Knochenarealen des Implantatbettes, alle Anzeichen von Vitalität. Bereits nach vierzehn Tagen konnte neu gebildeter Geflechtknochen form-schlüssig an der Implantatoberfläche nachgewiesen werden. Nach vier Wochen waren Übergangsstadien von Geflechtknochen zu Lamellenknochen erkennbar. Die Knochenneubildung lief zumeist in Form einer metallangrenzenden Kontaktosteogenese und nur ganz vereinzelt in einer knochenangrenzenden Distanzosteogenese parallel ab. Das histologische Bild des an die Implantatoberfläche angrenzenden Knochens im Bereich der sofortbelasteten Implantate ähnelte dabei zu jedem Untersuchungszeitpunkt stark dem im Bereich der nicht-belasteten Implantate. Auch die zelluläre Zusammensetzung und die Zellmorphologie war nahezu identisch.

### 7.2.1. Ergebnisse nach einem Tag

Unter schwacher lichtmikroskopischer Vergrößerung stellte sich nach einem Tag post implantationem entlang der Implantate (Test- und Kontrollimplantate) teils lamellärer, teils spongiöser ortsständiger Lagerknochen dar. Letzterer vor allem in Richtung des zentralen Knochenmarkes. Ein flächiger Kontakt des Knochens ohne Inkongruenzen zur Implantatoberfläche (Primärkongruenz) konnte über den gesamten enossalen Bereich der Implantate beobachtet werden (Abb.25,26,27,28).

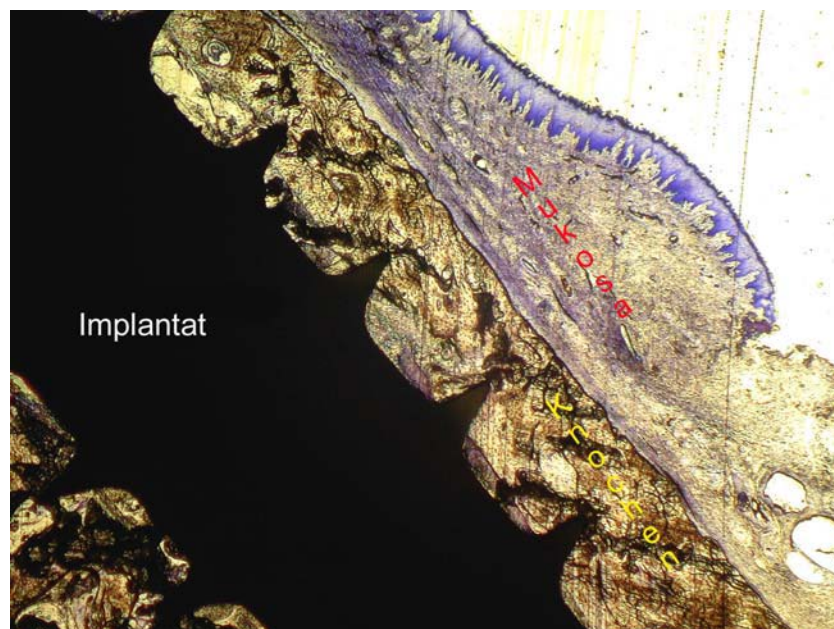


Abb.25: Exemplarische Darstellung des Knochenkontaktes ohne Inkongruenzen; Testgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (12x)

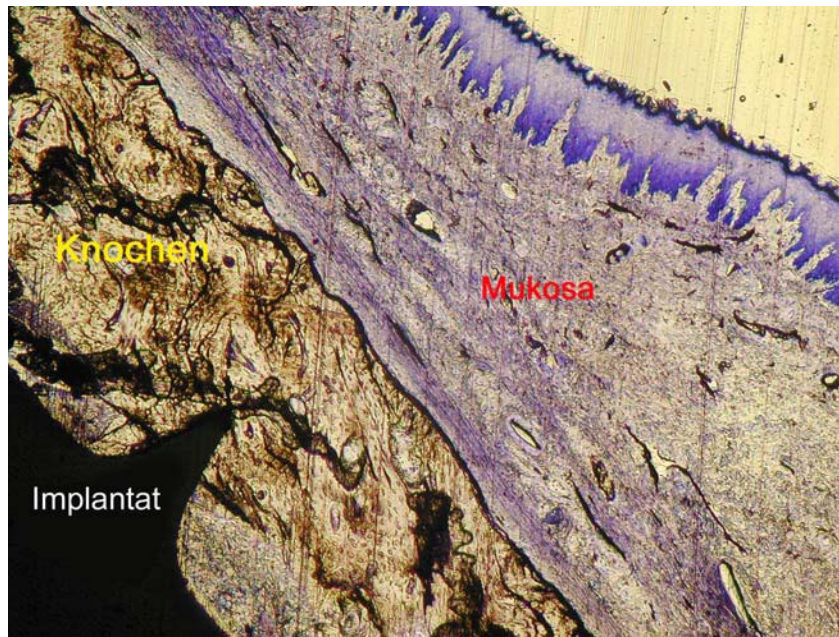


Abb.26: Angeschliffener Gewindegang, spaltfrei von lamellärem Knochen umgeben; Testgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (25x)

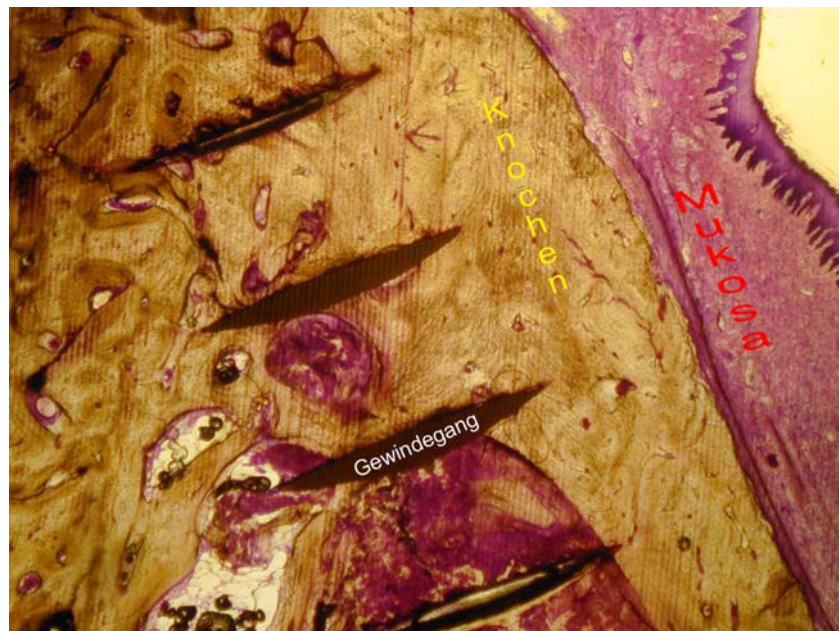


Abb.27: Angeschnittene Gewindegänge; Kontrollgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (12x)

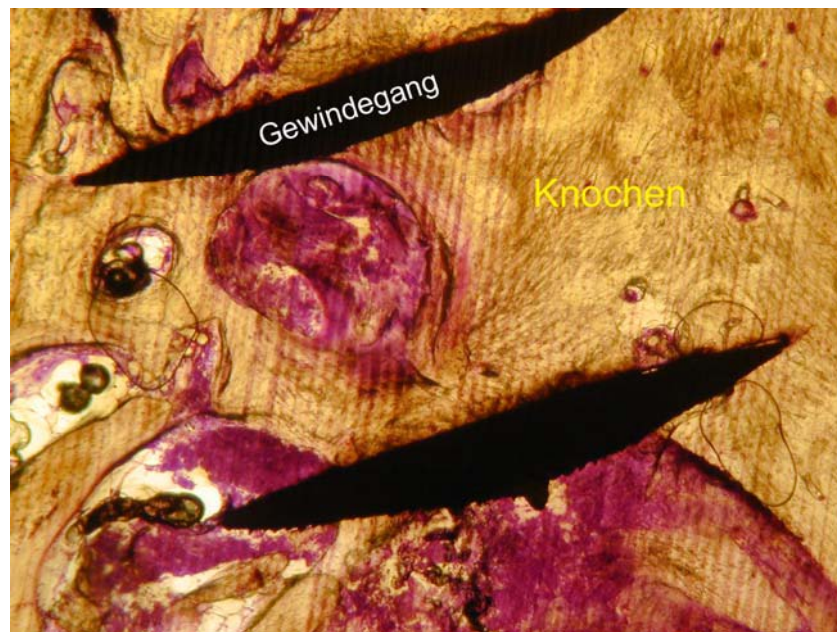


Abb.28: Zwei angeschliffene Gewindegänge; Kontrollgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau; (20x)

### 7.2.2. Ergebnisse nach drei Tagen

Nach drei Tagen zeigten sich alle Implantate (Test- und Kontrollimplantate) im engen Kontakt zum ortständigen Knochen des Implantatlagers. Die angeschnittenen Knochen trabekel zeigten randständig eine dunkel-violett angefärbte, einschichtige und lumenwärts ausgerichtete Zellreihe von aktivierten Osteozyten (Abb.29). In weiten periimplantären Abschnitten war eine schwach ausgeprägte, blau angefärbte und ca. 0,5 mm breite Zone zu erkennen (Abb.30). Diese bestand aus vitalen/abgestorbenen Zellen, nekrotischen Gewebeteilen, koagulierte Blut sowie aus Osteoid. Unter stärkerer Vergrößerung waren in einigen Bereichen dieser Schicht aktive Osteoblasten und Osteoklasten in enger Lagebeziehung zueinander darstellbar (Abb.31), was auf parallel ablaufende Vorgänge von Knochenneubildung (Synthese von Osteoid) und Knochenresorption schließen ließ.



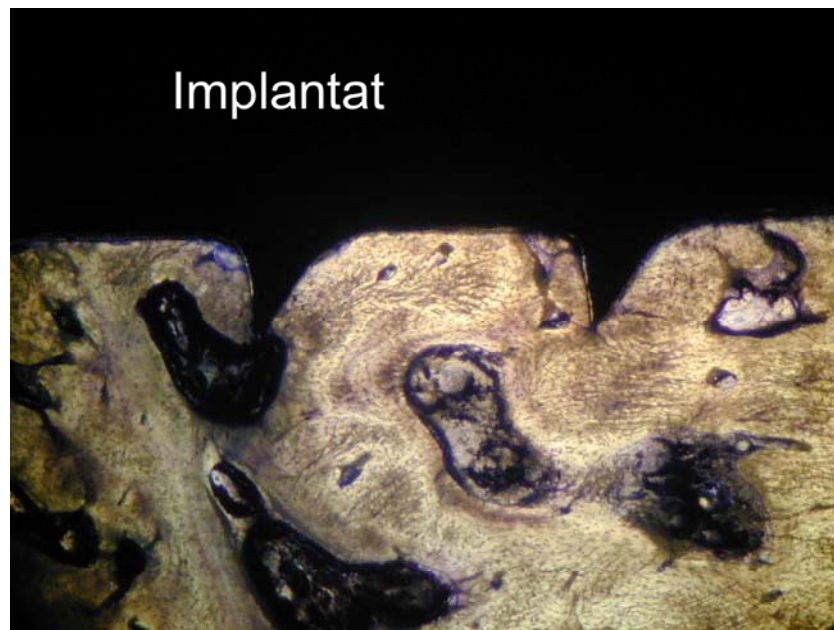


Abb.29: Lumenwärts ausgerichtete Zellreihen von aktivierten Osteozyten; Toluidinblau (30x)

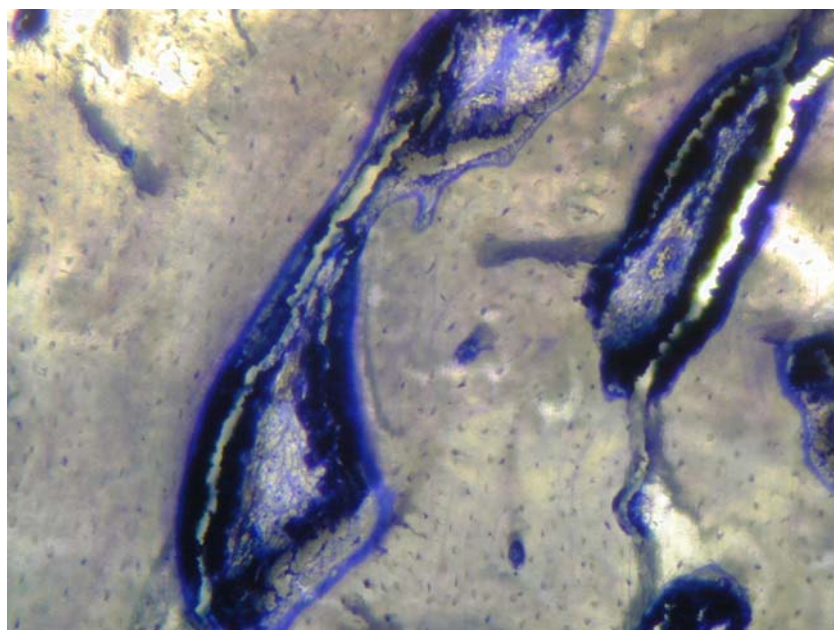


Abb.30: Blau angefärbte, ca. 0,5mm breite Gewebezone; Toluidinblau (30x)

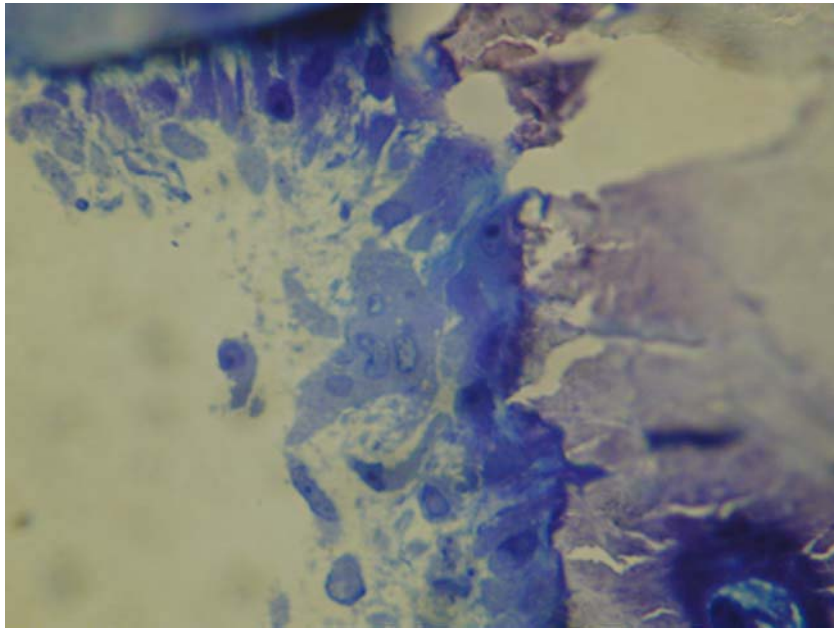


Abb.31: Aktive Osteoblasten und –klasten im Lumen des Implantatbettes; ohne Implantat; Toluidinblau (60x)

### 7.2.3. Ergebnisse nach vierzehn Tagen

Bereits nach vierzehn Tagen stellte sich an allen Implantaten im periimplantären Gewebe neu gebildeter Geflechtknochen mit eingelagerten trabekulären Strukturen dar. Dabei waren die Lumen der im ortsständigen Knochen vorhandenen Trabekel meist mit Osteocyten gefüllt, welche von einem hellen Vorhof umgeben waren und auf deren Aktivität schließen ließ. Ebenso aktiv, im histologischen Bild deutlich dunkler gefärbt, waren die osteoidbildenden Osteoblasten zu erkennen (Abb.32). Diese zentrierten sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt im Bereich der neu gebildeten trabekulären Strukturen, als auch direkt, mehrschichtig angeordnet, an der Implantatoberfläche. Letzteres war nur vereinzelt zu beobachten und zeigte das Bild einer Distanzosteogenese (Abb.33).

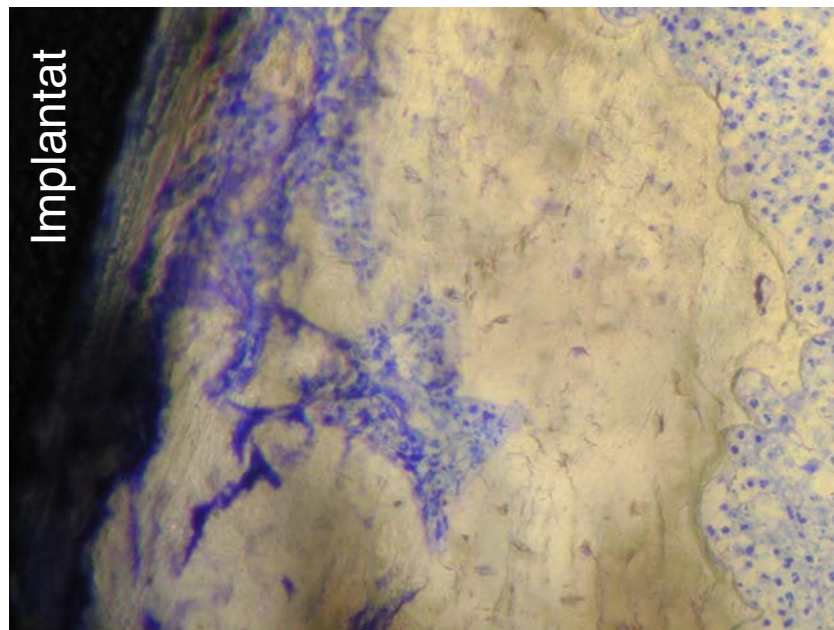


Abb.32: Dunkelblau gefärbte Osteoblasten; Toluidinblau (30x)

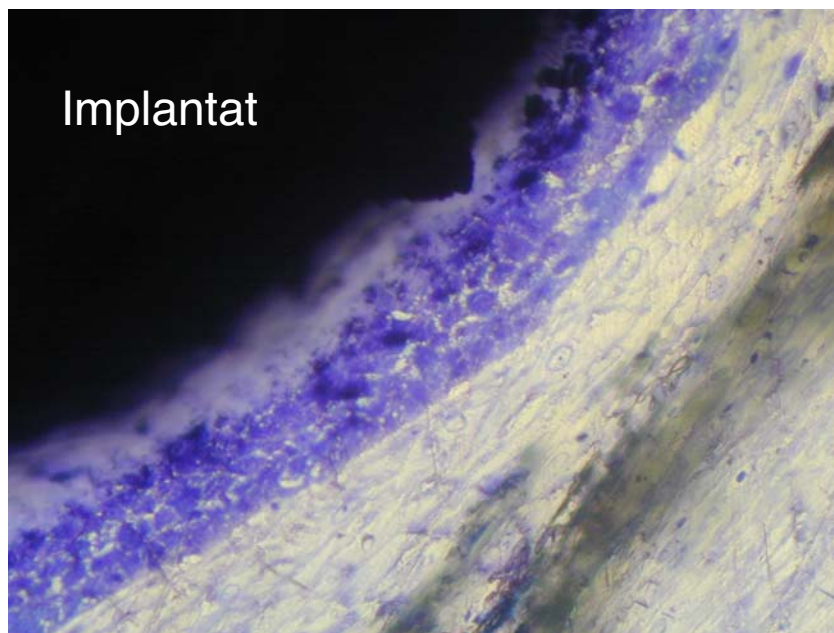


Abb.33: Direkt an der Implantatoberfläche, mehrschichtig angeordnete Osteoblasten; Toluidinblau (40x)

#### 7.2.4. Ergebnisse nach drei und nach vier Wochen

Das histologische Bild in dieser späten Versuchsphase zeigte alle Implantate osseointegriert. Viele neu gebildete und auf die Implantatoberfläche ausgerichtete Knochenstrabekel und Knochensäulen waren erkennbar, teilweise schon mineralisiert und in direktem Kontakt mit dem Implantat (Abb.34).

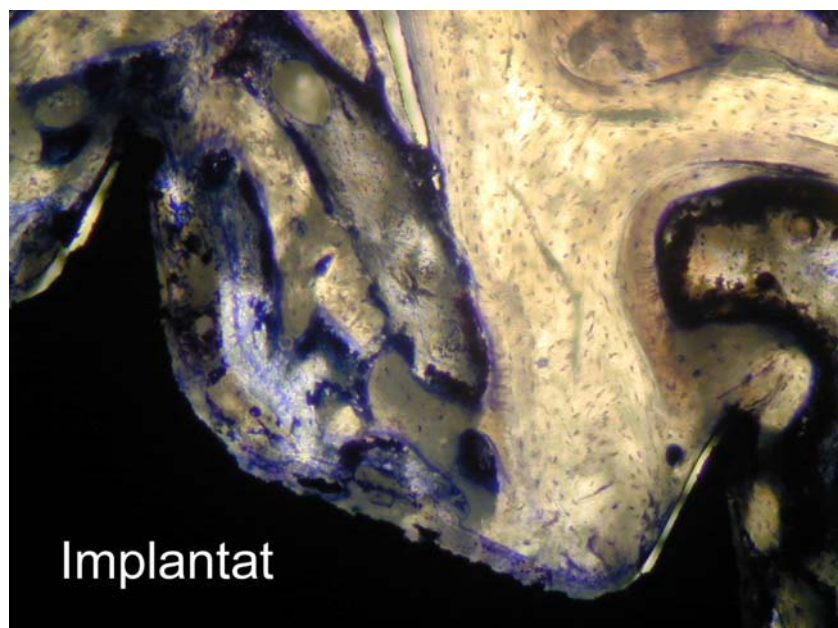


Abb.34: Neu gebildete Knochenstrabekel und -säulen;  
Toluidinblau (20x)

Im Bereich des neu gebildeten Geflechtknochens kam es zu Remodierungsprozessen mit Übergangsstadien zum Lamellenknochen (Abb.35).

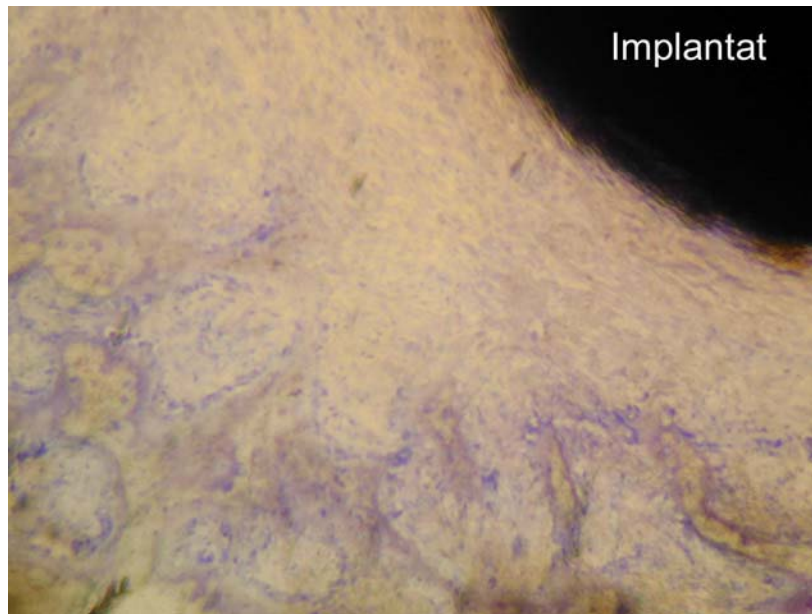


Abb.35: Neu gebildeter Geflechtknochen mit Übergangsstadien zum Lamellenknochen; Toluidinblau (30x)

Das perimplantäre histologische Bild der belasteten Implantate (Abb.36) ähnelte stark dem der nicht belasteten Implantate (Abb.37).

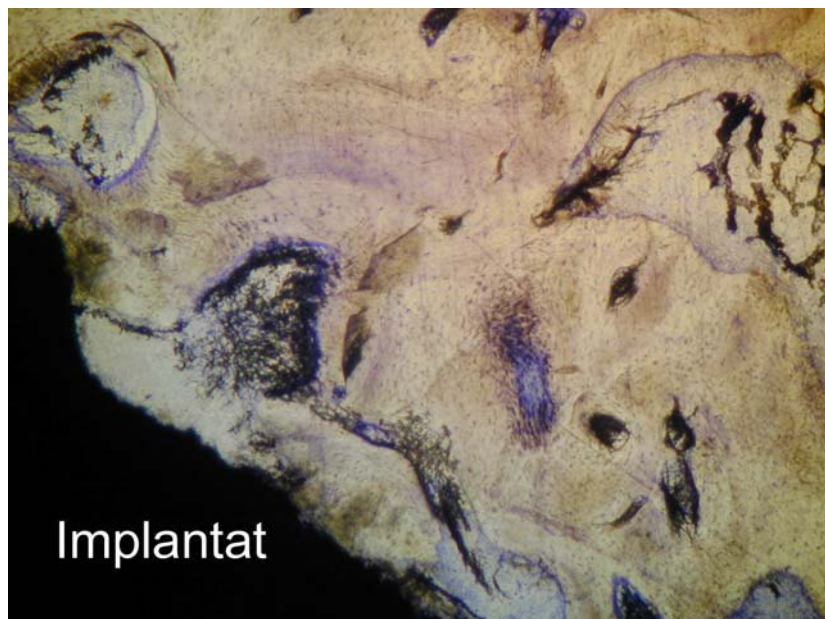


Abb.36: Periimplantäres Gewebe eines belasteten Implantates; Toluidinblau (20x)

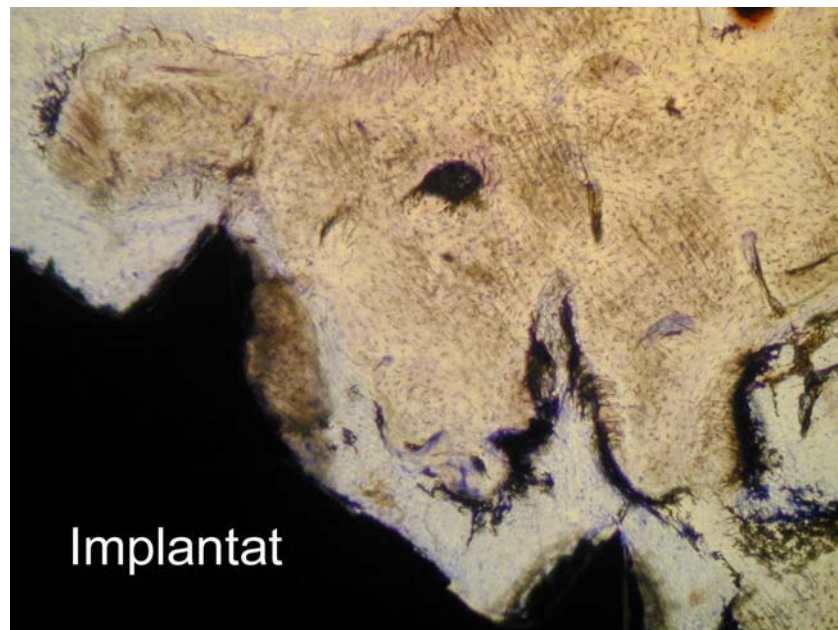


Abb.37: Periimplantäres Gewebe eines nicht belasteten Implantates; Toluidinblau (20x)

Insgesamt waren bei der Testgruppe die Knochentrabekel zu diesen Untersuchungszeitpunkten etwas kräftiger ausgebildet und zeigten häufiger einen direkten Kontakt zu den Implantatoberflächen. Die zelluläre Ebene vermittelte, da stärker basophil angefärbt, einen aktiveren Eindruck. Die sofortige Applikation von okklusalen Kaukräften nach der Implantatinserktion (Sofortbelastung) hatte in diesen Versuchsreihen keine negative Auswirkung auf den klinischen und histologischen Charakter des Implantat-Knochen-Kontaktes mit seinen direkten Kontaktzonen an der Implantatoberfläche.

## 8. Diskussion

Um den Langzeiterfolg von Implantaten zu gewährleisten ist es notwendig, eine dauerhafte starre Verankerung zwischen dem Implantat und dem Implantatlager, also dem umliegenden Knochen zu erreichen. Die klinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass dieses unter Beachtung verschiedener Faktoren und Vorgehensweisen möglich ist. Als zu Beginn dieses nun mittlerweile 25 Jahre andauernden Lernprozesses das auf empirischen Erhebungen basierende Klassische Implantatprotokoll <sup>[59]</sup> entstand, wurde der Begriff Osseointegration geprägt. Er beschreibt die knöcherne Integration endossaler Implantate als Indikator für die Widerstandskraft bei deren funktioneller Belastung. Die ursprünglich empfohlenen Einheilzeiten von 3 Monaten im Unterkiefer und 6 Monaten im Oberkiefer haben sich in der praktischen Anwendung zwar als sichere Zeitspanne für eine ungestörte und zuverlässige Osseointegration erwiesen, beweisen aber nicht, dass eine sichere Osseointegration nicht auch bei einer Verkürzung oder einem totalen Verzicht der Einheilphase hätte erreicht werden können. Die damaligen Voraussetzungen bei der Entwicklung des Implantatprotokolls nach Brånemark <sup>[59]</sup> <sup>[60]</sup> lassen aus heutiger Sicht klinische und wissenschaftliche Ergebnisse von Frühbelastungen vermissen und der Indikationsbereich erscheint somit stark eingeschränkt. Die Hauptindikation war damals die Versorgung von zahnlosen Patienten mit atrophierten Unterkiefern mit Verankerungselementen für herausnehmbare Deckprothesen. Der Ersatz von Einzelzähnen im Lückengebiss blieb praktisch unbeachtet <sup>[15]</sup>, ebenso wie biomechanische und biologische Parameter, die die Osseointegration hätten beschleunigen können. Die zunehmende Nachfrage nach einer Verkürzung der Behandlungsdauer mit früh- und sofortbelasteten Implantaten fokussiert das wissenschaftliche Interesse auf die zellulären Reaktionen des initialen Osseointegrationsprozesses unter funktioneller Belastung. Die Beachtung dieser zellulären Prozesse ist erforderlich <sup>[10]</sup>, um Implantate zu entwickeln die spezifische Funktionen

erfüllen sollen. Eine Vielzahl von Studien mit verschiedenen Implantatsystemen belegten schon in der Vergangenheit, dass eine Osseointegration auf verschiedene Art möglich ist. Jedoch beziehen sich diese Untersuchungen meistens auf eine späte oder allenfalls verfrühte Belastung und nur selten auf eine Sofortbelastung der Implantate. Des Weiteren verweisen viele dieser Studien auf verblockte Suprakonstruktionen zur Erreichung einer stabilen Sofortbelastung, ohne dass der nähere Grund für dieses Vorgehen bekannt ist. Piatelli et al.<sup>[61]</sup> führten mit Schraubenimplantaten eine Studie am Affen (*Maccaca rhesus*) durch. Drei Implantate wurden jeweils mit Kronen versehen, drei weitere Implantate blieben ohne Versorgung und dienten als Kontrolle. Die mit Kronen versorgten Implantate wurden nach 30 Tagen belastet. Der Knochen-Implantatkontakt lag mit  $51,9\% \pm 5,4\%$  bei den belasteten Implantaten etwas höher als bei den unbelasteten. Die Knochenstruktur war im Bereich der belasteten im Vergleich zu den unbelasteten Implantaten kompakter. In einer ähnlich angelegten Studie von Piatelli et al.<sup>[62]</sup> mit TPS-Implantaten wurden jeweils 12 Implantate im Oberkiefer und 12 Implantate in den Unterkiefer eingebracht. Nach 15 Tagen wurden in jedem Kiefer 10 Implantate mit einer Metallstruktur versehen und belastet. Je zwei Implantate pro Kiefer blieben unversorgt und dienten zur Kontrolle. Nach acht Monaten wurden die Implantate entnommen und einer histomorphometrischen Analyse zugeführt. Eine Knochenapposition wurde an allen 24 Implantaten nachgewiesen, ein signifikanter Unterschied im untersuchten Knochen-Implantatkontakt zwischen den belasteten Implantaten und den Kontrollimplantaten wurde nicht festgestellt. Die Knochenstruktur um die belasteten Implantate erschien jedoch auch hier kompakter. In einer Studie am Affen von Hashimoto et al.<sup>[63]</sup> wurden Implantate nach vier Wochen belastet und nach drei Monaten Belastung histologisch ausgewertet. Alle Implantate waren osseointegriert und zeigten keine Anzeichen einer fibrösen Abkapselung. Eine auf ein Jahr angelegte prospektive Multicenter-Studie von Lazzara et al.<sup>[64]</sup> berichtet über die Belastung von 429 Osseotite- Implantaten nach zwei Monaten. Dabei



wurden bei 155 Patienten 130 Implantate im Oberkiefer und 299 Implantate im Unterkiefer inseriert. Von diesen wurden 83 Implantate mit einer Einzelversorgung und 129 Implantate mit einer verblockten prothetischen Suprakonstruktion versehen. Nach einem Jahr unter Belastungsbedingungen wurde eine Überlebensrate von 98,5% eruiert. Insgesamt sieben Implantate, sechs vor Belastung und ein Implantat nach einmonatiger Belastung, osseointegrierten nicht und gingen in die Verlustwertung ein. Tarnow et al.<sup>[65]</sup> versorgten von 1991-1995 10 Patienten mit 107 Implantaten im Ober- und Unterkiefer, zusammengesetzt aus vier verschiedenen Implantatsystemen. Sechs Patienten wurden mit maschinell polierten Implantaten der Firma Nobel Biocare<sup>®</sup>, einer mit geätzten Implantaten von 3i<sup>®</sup>, zwei mit gestrahlten Implantaten von Astra-Tech<sup>®</sup> und einer mit ITI-Implantaten, die mit einer SLA-Oberfläche versehen waren. Von den insgesamt 107 Implantaten wurden 69 sofort und die restlichen, abhängig von der Lokalisation, nach vier bis sechs Monaten belastet. Aus der sofort belasteten Implantatgruppe gingen zwei und aus der nicht belasteten ging ein Implantat verloren. Bei sechs Patienten herrschte ein ausgewogenes Verhältnis zwischen belasteten zu nicht belasteten Implantaten. Bei zwei Patienten wurden 8 bzw. 9 Implantate belastet und 3 bzw. 2 Implantate nicht. Alle 10 inserierten Implantate wurden bei zwei weiteren Patienten sofort belastet. Die insgesamt drei nicht osseointegrierten Implantate stammen aus der ersten Gruppe. Man folgerte aus diesem Vorgehen, dass es, neben der ansonsten strikt geforderten belastungsfreien Einheilzeit, eine mit hoher Erfolgsquote verknüpfte Alternative sei. Auf weitere Studien<sup>[66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73]</sup> mit hoher Ähnlichkeit soll an dieser Stelle noch verwiesen werden. Über die Eignung der verschiedenen Versuchsspezies für den Vergleich mit dem Menschen gibt es in der Wissenschaft keine einheitlichen Ansichten. Zahlreiche Untersuchungen favorisieren den Hund, das Schaf oder aber das Schwein als geeignete Spezies bei der Behandlung eines osteologischen Fragenkomplexes<sup>[74] [75] [76] [77] [78]</sup>. Unsere Entscheidung viel zugunsten des Göttinger Minipig<sup>®</sup>, obwohl die Haltung dieser Tiere aufwändig und

kostenintensiv ist. Einerseits konnte so auf Versuche an Primaten verzichtet werden und andererseits dennoch sicher gestellt werden, dass eine Spezies zur Anwendung kam, die dem Menschen mit seiner sehr ähnlichen Organstruktur physiologisch und biochemisch sehr nahe steht. Auch die Knochenqualität und der Knochenumbau zeigt große Analogien zum Menschen auf. Dimension, mechanische Eigenschaften und Physiologie des Schweineknochens sind denen des humanen Knochen sehr ähnlich <sup>[79]</sup>. Auch die porcine trabekuläre Knochenstruktur sowie die kortikalen und trabekulären Remodelierungsprozesse werden als der humanen sehr ähnlich beschrieben <sup>[79]</sup> <sup>[80]</sup>. Zudem ist das Göttinger Minipig<sup>®</sup> ein mikrobiologisch normiertes Tier, wodurch eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch Krankheitserreger minimiert war. Auf Grund der knöchernen Anatomie konnte sichergestellt werden, ein ausreichendes Knochenangebot für die geplante Implantation von 10mm langen Implantaten vorzufinden. Im Laufe der Entwicklung in der dentalen Implantologie wurden viele verschiedene Implantatsysteme aus verschiedenen Materialien, in unterschiedlichen Formen und diversen anderen Modifikationen entwickelt. Auch die chirurgischen und prothetischen Konzepte wurden immer wieder modifiziert. Was das Material anbelangt, so hat sich das reine Titan mit seinem geringen Gewicht, seiner hohen Korrosionsfestigkeit sowie seiner biokompatiblen Eigenschaften durchgesetzt. Alternative Materialien wie z.B. Tantal oder verschiedene Formen der bioreaktiven Keramiken konnten bis dato die heutigen Anforderungen an Härte, Zugfestigkeit und Elastizitätsmodul nicht befriedigen. Bei den Implantatformen haben sich die konischen rotationssymmetrischen Schraubenimplantate mengenmäßig durchgesetzt, da sie gegenüber zylinderförmigen Implantaten eine bessere Primärstabilität und eine biomechanisch günstigere Kraftverteilung auf den umliegenden Knochen aufweisen. Nach einer Studie von Joos <sup>[48]</sup> könnte der in diesem Zusammenhang von verschiedenen Autoren <sup>[82]</sup> <sup>[83]</sup> <sup>[84]</sup> beschriebene und in mehreren Studien an IMZ-Zylinderimplantaten festgestellte geringere krestale Knochenverlust durch eine begrenzte, konstante

Spannungsverteilung entlang der zylinderförmigen Implantate zustande kommen. Viel Beachtung wurde in den letzten Jahren den Charakteristika von verschiedenen Implantatoberflächen geschenkt. Modifizierte Implantatoberflächen sollen die Knochenanlagerung aktiv unterstützen. Die Aktivität von osteogenen Zellen (Differenzierung, Migration und Adaption), die Produktion von biomolekularen Komponenten (Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone) und die Wechselwirkung untereinander scheinen während der Osseointegration durch eine raue Oberfläche gefördert zu werden<sup>[85] [86] [87] [88] [89] [90]</sup> Der World Workshop in Periodontics im Jahre 1996<sup>[91]</sup> schlussfolgerte, dass die Oberflächencharakteristika, v.a. die Oberflächenrauigkeit, einen lenkenden Einfluss auf die Gewebeheilung haben könnte. Auf polierten Titanoberflächen kommt es zu einem veränderten Zellverhalten in vitro.<sup>[92]</sup> Eine hohe Überlebensrate weisen die seit Jahrzehnten bekannten und mit einer maschinell gedrehten Oberfläche versehenen Brånemark®-Implantate (Nobel Biocare®, S-Göteborg) auf. Dies ist mit Langzeitstudien v.a. am zahnlosen Kiefer gut dokumentiert<sup>[2]</sup>. Die Implantathälse der heute gängigen Implantatsysteme sind meistens glatt poliert. Nach Hansson<sup>[93]</sup> ist dies aus klinischer Sicht einer aufgerauten Implantathalspartie auch vorzuziehen. Er stellte zwar fest, dass eine aufgeraute Halspartie einen positiven Effekt auf die Spannungsverteilung im kortikalen Bereich des Implantatbettes habe, und durch diese Entlastung der Knochenverlust dort verringert bzw. gar nicht stattfinden würde, jedoch die zwangsläufig höhere Plaqueanlagerung mit der Folge eines bakteriell initiierten krestalen Knochenabbaus einen gegenteiligen Effekt hätte. Derartige marginale Knochenverluste stellen nach der Implantatinserktion eine ernste Komplikation dar, da sie zu einer Verringerung der lastaufnehmenden Knochenfläche und damit zu einer Überlastung des Implantatlagers mit fortschreitendem Schwund des Alveolarknochens führen können. Dies würde eine Proliferationskonkurrenz zwischen Bindegewebe, Epithel und Knochen implizieren und der Knochenverlust könnte bis in apikale Bereiche fortschreiten. Wesentlich für den Erfolg der sofortigen Belastung/Versorgung

ist es, Relativbewegungen im Interface zu vermeiden <sup>[5]</sup> <sup>[6]</sup>, sowie eine mechanische Überbelastung des Implantatbettes durch pathologische Deformationen des periimplantären Knochen zu verhindern <sup>[7]</sup>. Die ossäre Re- und Umorganisation ist abhängig von knöchernen Dehnungseffekten (Strains) ausgehend von Mikrobewegungen in der Belastungszone <sup>[8]</sup>. Die Einheit Strain ist definiert als relative Verlängerung von Zellen, berechnet als das Verhältnis zwischen initialer Zelllänge und gedehnter Zelllänge. Es konnte eine direkte Korrelation zwischen Strain und dem Knochenumbau bzw. der Kollagenmineralisation nachgewiesen werden <sup>[9]</sup>. Frost <sup>[10]</sup> unterscheidet eine minimal notwendige Zelldehnung ( $500\mu\text{strain}$ ) von einer hyperphysiologischen Knochenbelastung ( $> 4000\mu\text{strain}$ ), die zu einem Knochenverlust führt. Eine Vermeidung derartiger Knochenverluste scheint unter den Bedingungen einer Primärkongruenz daher von entscheidender Bedeutung für eine dauerhafte dynamische Osseointegration zu sein. In unserer Untersuchung haben wir unter Beachtung vorliegender fundierter wissenschaftlicher Daten und auf Basis von theoretischen Überlegungen zur Primärkongruenz sowie zur biologischen Knochenbelastung eine neu entworfene makro- und mikrostrukturelle Implantatform eingesetzt, die eine physiologische Knochenreaktion unter den Bedingungen einer Sofortbelastung des Implantats gewährleisten soll. Das Design der Implantate wurde mit Hilfe der Finite Element Methode erstellt. So können Konstruktionen bereits im Entwurfstadium am Bildschirm untersucht und optimiert werden, also bevor sie physikalisch existieren. Die FEM ist heute nicht nur in vielen Industriezweigen wie dem Automobilbau, im Flugzeugbau oder im Bauwesen ein nützliches Werkzeug, sondern auch immer mehr im Bereich der medizinischen Forschung. In diesem Fall wurde ein numerisches Modell als Richtlinie zur Abschätzung der Mikrobewegungen unter Einfluss von Kaukräften erstellt. Die Abschätzung erfolgte unter Berücksichtigung des genauen Implantationsortes und der Anatomie des Unterkiefers. Das Ergebnis ist eine fortschrittliche konische Gewindeform. Das Gewinde, als auch die Krümmung des Implantats, garantieren unter Einfluß von vertikalen

Okklusionskräften eine homogene Strainverteilung über die gesamte Implantatoberfläche <sup>[46]</sup>. Des Weiteren wird mit diesem Implantatdesign eine Optimierung des direkten Knochen-Implantatkontaktes (Primärkongruenz) nach der Insertion beabsichtigt. Frühere Untersuchungen, die die FEM benutzten, haben gezeigt, dass ein derartiges Implantatdesign zu Mikrobewegungen in einem Ausmaß von 2000-3000  $\mu$ strain in der Implantatoberfläche angrenzenden Knochenschicht führt (Grenzbedingungen: 300N vertikale Kraft, bei normaler Knochendichte und einem direkten Implantat-Knochen Kontakt) <sup>[47]</sup> <sup>[48]</sup>. Um ein optimiertes Einwachsen von Osteoblasten zu erreichen, wurde im Bereich der Implantatschulter und dem apikalen Bereich ein Mikrorelief erzeugt. Dieses besteht aus 20 $\mu$ m tiefen und 40 $\mu$ m weiten Einziehungen. Die chirurgische Intervention erfolgte in einem speziellen Tieroperationssaal unter aseptischen Bedingungen. Von Anfang an wurde eine Arbeitsweise unter sterilen Bedingungen gefordert <sup>[59]</sup>. Das klassische Operationsmodell schreibt eine sterile Arbeitsweise bei der Insertion vor. Neuerdings wurde dieses Konzept aber in Frage gestellt <sup>[94]</sup>. Die sterilen Bedingungen sind aus heutiger Sicht im Sinne von aseptischen Bedingungen zu verstehen, da in der keimbesiedelten Mundhöhle eine absolute Keimfreiheit nicht zu erreichen ist. Kraut <sup>[95]</sup> und Friberg <sup>[96]</sup> erörterten die Bedeutung reiner bzw. steriler Operationsbedingungen. Kraut et al. <sup>[95]</sup> beobachteten unter reinen Bedingungen niedrige Mißerfolgsraten., Friberg et al. <sup>[96]</sup> empfahlen sterile Bedingungen wegen des Mangels an Langzeitstudien, die ausreichende Sicherheit auch ohne derartige Maßnahmen dokumentieren. Scharf und Tarnow <sup>[97]</sup> verglichen 113 und 273 Implantate, die unter sterilen und reinen Operationsbedingungen eingesetzt wurden. Während des Followup-Zeitraumes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mukosa wurde an den einzelnen Implantationsorten von krestal her ausgestanzt. Diese Incisionstechnik scheint keine Auswirkung auf die Überlebensrate von enossalen Implantaten zu haben. Scharf und Tarnow <sup>[49]</sup> verglichen Implantatüberlebensraten nach krestalen und bukkalen Sulkusinzisionen und

stellten keine Unterschiede fest. Casino et al.<sup>[50]</sup> bestätigten diese Befunde. Al Ansari et al.<sup>[51]</sup> berichten über Vorteile der Implantatinserion ohne Bildung eines Mukoperiostlappens. Nach Säuberung der einzelnen Stanzfundi erfolgte die Aufbereitung der knöchernen Implantatlager mit einer Umdrehungszahl von 500 upm, um eine Überhitzung des Lagers zu vermeiden. Die Relation zwischen Umdrehungszahl und Hitzeentwicklung ist zwar noch umstritten, doch propagieren die meisten Hersteller von Implantatsystemen eine geringe Umdrehungszahl (ca. 600 Upm) zur Osteotomie des Implantatlagers. Watanabe et al.<sup>[52]</sup> verglichen die Bohrer von drei verschiedenen Implantatsystemen und schlussfolgerten, dass eine Irrigation mit einer Salzlösung während des Bohrvorganges eine Überhitzung des Implantatlagers wirksam verhindern kann. Die okklusale Belastung der Testimplantate über nur einen vertikalen Belastungspunkt (Okklusionskontakt) wurde anhand vorliegender Literatur zu bereits osseointegrierten Implantaten<sup>[53] [54] [55] [56] [57]</sup> als Okklusionskonzept entwickelt und umgesetzt. Damit konnte eine horizontale Überbelastung vermieden werden. Die histologische Auswertung zeigte, dass zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine eindeutige Kongruenz zwischen Implantatlager (ortsständiger Knochen) und Biomaterial (Titan-Implantat) vorlag. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Testgruppe (sofort okkusal belastet) und Kontrollgruppe (ohne okklusale Belastung) eruiert werden. Mittels der Übersichtsfärbung (Toluidinblau) konnten die An- und Umbauvorgänge sowie die Zell- und Faserzusammensetzung zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten differenziert dargestellt werden. Es kam, ein Implantat ausgenommen, in keiner Gruppe, zu keinem Zeitpunkt zu bindegewebigen Einkapselungen und die im periimplantären Bereich vorgefundenen Zellen zeigten das typische Bild gut differenzierter Knochenzellen mit allen Anzeichen von Vitalität. Somit konnte gezeigt werden, dass, unter Einbeziehung der oben genannten wissenschaftlichen Erkenntnisse, mit diesem mikro- und makroskopischen Implantatdesign eine Versorgung mit sofortbelasteten Einzelimplantaten komplikationslos möglich

war. Wir nehmen an, dass der beobachtete, ungestört ablaufende Osseointegrationprozess, ob unter okklusaler Sofortbelastung oder ohne Belastung, zu grossen Teilen das Ergebnis des Implantatdesigns mit seiner fortschrittlichen dreidimensionalen Geometrie ist. Sie scheint zu einer hohen Primärstabilität verbunden mit einer physiologischen Stress- und Strainverteilung im Implantatlager zu führen.

## 9. Literaturverzeichnis

[1] Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Belser UC, Lang NP (1997) Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. Clin Oral Implants Res; 8: 161-172

[2] Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P (1998a) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. Eur J Oral Sci; 106: 527-551

[3] Fiorellini JP, Martuscelli G, Weber HP (1998) Longitudinal studies of implant systems. Periodontol; 17: 125-131

[4] Creugers NH, Kreulen CM, Snoek PA, De Kanter RJ (2000) A systematic review of single-tooth restorations supported by implants. J Dent; 28: 209-217

[5] Soballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, Bünger C (1992) Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite coated implants during stable and unstable mechanical conditions. J Orthop Res; 10: 285-299

[6] Brunski JB (1993) Avoid pitfalls overloading and micromotions of intraosseous implants (interview). Dental Implantol Update; 4(10): 77-81

[7] Wiskott HW, Belser UC (1999) Lack of integration of smooth titanium surfaces: a working hypothesis based on strains generated in the surrounding bone. Clin Oral Implants Res. Dec; 10(6): 429-44



[8] Lanyon LE (1984) Functional strain as a determinant for bone remodeling. *Calcif Tissue Int*; 36: 56-61

[9] Meyer U, Wiesmann HP, Meyer T, Schulze-Osthoff D, Jäsche J, Kruse-Lösler B, Joos U (2001) Microstructural investigations of strain-related collagen mineralization. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 39: 381-389

[10] Frost HM (1982) Mechanical determinants of bone remodeling. *Metab Bone Dis Relat Res*; 4: 217-229

[11] Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T (1990a) A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implant*; 5: 347-359

[12] Adell R, Lekholm U, Grundahl K, Brånemark P-I, Lindström J, Jacobsson M (1990b) Reconstruction of severely resorbed edentulous maxillae using osseointegrated fixtures in immediate autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implant*; 5: 233-246

[13] Friberg B, Jemt T, Lekholm U (1991) Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: A study from stage I surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implant*; 6: 142-146

[14] Brånemark P-I, Hansson BO, Adell R, Breine U, Linström J, Hallén O, Ohman H (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*; 16: 1-132

- [15] Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI (1981) A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*; 10: 387-416
- [16] Zarb GA, Jansson T Prosthodontic procedures. In: Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (eds). (1985) *Tissue integrated prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing Company: 241-282
- [17] Albrektsson T, Hansson T, Lekholm U (1986) Osseointegrated dental implants. *Dent Clin North Am*; 30: 151-174
- [18] Lundqvist S, Carlsson G (1983) Maxillary fixed protheses on osseointegrated dental implants. *J Prosth Dent*; 50: 262-270
- [19] Tetsch P, Tetsch J (1996) *Fortschritte der zahnärztlichen Implantologie ein Atlas*. Carl Hanser Verlag München
- [20] Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson HA, Lindström J (1981) Osseointegrated titanium implants: Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone to implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*; 52: 155-170
- [21] Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L (1994) Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology 2000*; Vol.4: 58-73

- [22] Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE (1995) Remodeling Dynamics of Bone supporting rigidly fixed titanium Implants: A Histomorphometric Comparison in four Species including Humans. *Implant Dent*; 4: 235-243
- [23] Wolff J (1882) *Das Gesetz der Transformation der Knochen* Hirschwald, Berlin
- [24] Junqueira LC, Carneiro J (1986) *Histologie Lehrbuch der Cytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen* Springer Verlag, Berlin
- [25] Cheng B, Kato Y, Zhao S, Luo J, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX (2001) PGE(2) is essential for gap junction-mediated intercellular communication between osteocyte-like MLO-Y4 cells in response to mechanical strain. *Endocrinology*; 142(8): 3464-3473
- [26] Noble, B, Stevens, H, Loveridge N, Reeve J (1997) Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal und pathological human bone
- [27] Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS (1997) The dead of osteocyte by apoptosis in humam bone is observed following estrogen withdrawal by GnRH analog, *J Clin. Endocrinol. Metabolism*
- [28] Weinstein RS, Jilka R, Parfitt AM (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids, *J. Clin. Invest*

- [29] Jee WS and Nolan PD Nature (1963) Origin of Osteoclasts from the fusion of phagocytes
- [30] Weinger JM, Holtrop ME (1974) An ultrastructural study of bone cells: the occurrence of microtubules, microfilaments and tight junctions. *Calcif Tissue Res*; 14 (1): 15–29
- [31] Boss JH (1999) Osseointegration. *J Long Term Eff Med Implants*; 9 (1&2): 1-10
- [32] Albrektsson T and Johansson C (2001) Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10, Suppl; 2: 96-101
- [33] Davies JE (1998) Mechanisms of Endosseous Integration. *Int J Prosthodont*; 11, No.5: 391-401
- [34] Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA and Cooper LF (1998) Generalizations Regarding the Process and Phenomenon of Osseointegration. Part I. In Vivo Studies *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 17-29
- [35] Schenk RK and Buser D (1998) Osseointegration: a reality. *Periodontol* 2000; 17: 22-35

- [36] Steflik DE, Corpe RS, Lake FT, Young TR, Sisk AL, Parr GR, Hanes PJ and Berkery DJ (1998) Ultrastructural analyses of the attachment (bonding) zone between bone and implanted biomaterials. *J Biomed Mater Res*; 39: 611-620
- [37] Jansen VK, Conrads G, Richter EJ (1997) Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 527-540
- [38] Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD (2000) Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 675-690
- [39] Engelberg K (1917): Beiträge zur Altersbestimmung des Schweins. Univ. Leipzig, Diss. vet.med
- [40] Jump EB und Weaver ME (1965) The miniature pig in dental research. in: Swine in biomedical research. Int. Symp. at Richland, Washington
- [41] Becker E (1970) Zähne. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Bd.5 Digestionsapparat 1.Teil 3. Aufl., Verlag Paul Paray, Berlin und Hamburg
- [42] Tonge C H und Mc Cance RA (1973) Normal development of the jaws, teeth in pigs and the delay and malocclusion produced. *J. Anat., Cambridge*; 115 (1): 1-22

[43] Nickel R, Schummer A und Seiferle E (1987) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere II. 6. Aufl., Verlag Paul Paray, Berlin und Hamburg

[44] Plate U, Arnold S, Stratmann U, Wiesmann HP, Höhling HJ (1998) General principle of ordered apatitic crystal formation in enamel and collagen rich hard tissues. Connect Tissue Res; 38: 149-157

[45] Johansson CB, Roser K, Bolind P, Donath K, Albrektsson T (1999) Bone-tissue formation and integration of titanium implants: an evaluation with newly developed enzyme and immunohistochemical techniques. Clin Implant Dent Relat Res; 1: 33-40

[46] Pierrisnard L, Hure G, Barquins M, Chappard D (2002) Two dental implants designed for immediate loading : A finite element analysis. Int J Oral Maxillofac Implants; 17: 353-362

[47] Meyer U, Vollmer D, Bourauel 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

[48] Joos U, Vollmer D, Kleinheinz J (2000) Effect of implant geometry on strain distribution in peri-implant bone. Mund Kiefer Gesichtschir; 4: 143-147

[49] Scharf DR, Tarnow DP (1993) The effect of crestal versus mucobuccal incisions on the success rate of implant integration . Int J Oral Maxillofac Implants; 8: 187-190

- [50] Casino AJ, Harrison P, Tarnow DP, Morris HF, Ochi S (1997) The Influence of Type of Incision on the Success Rate of Implant Integration at Stage II Uncovering Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*; 55/5: 31-37
- [51] Al Ansari BH, Morris RR (1998) Placement of dental implants without flap surgery: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13:6: 861-865
- [52] Watanabe F, Tawada Y, Komatsu S, Hata Y (1992) Heat distribution in bone during preparation of implant sites: Heat analysis by real-time thermography. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 7: 212-219
- [53] Loos GL, McDonald A (1997) Factors to consider while treatment planning dental Implants in the Partially edentulous Patient. *CDA.Journal*; Vol.25.No.12: 852-859
- [54] Meijer HJA, Starmans FJM, Stehen WHA and Bosman F (1996) Loading conditions of endosseous implants in an edentulous human mandible: a three-dimensional, finite-element study. *Journal of Oral Rehabilitation*; 23: 757-763
- [55] Nishimura RD, Beumer J, Perri GR, Davodi A (1997) Implants In The Partially Edentulous Patient: Restorative Considerations. *CDA Journal*; 25:12: 866-871
- [56] Weinberg LA (1998) Reduction of Implant Loading with Therapeutic Biomechanics. *Implant Dentistry*; Vol.7, No.4: 277-285

- [57] Weinberg LA (1998) Reduction of Implant Loading Using a Modified Centric Occlusal Anatomy. *Int J Prosthodont*; 11: 55-69
- [58] Donath K (1988) Die Trenn-Dünnschnitt-Technik zur Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. Nordenstedt: Exakt-Kulzer-Druckschrift
- [59] Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A (1969) Intra-osseous Anchorage of Dental Protheses. *Scand J Plast Reconstr Surg*; 3: 81-100
- [60] Brånemark PI (1983) Osseointegration and its experimental background. *The J of Prosthetic Dentistry*; 50/3: 399-411
- [61] Piattelli A, Ruggieri A, Franchi M, Romasco N, Trisi P (1993) A histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: a pilot study. *J Oral Implantol*; 19: 314-320
- [62] Piattelli A, Corigliano M, Scarano A, Quaranta M (1997) Knochenreaktionen auf frühzeitiges Belasten von zweizeitig eingebrachten plasmabeschichteten Titanimplantaten: Pilotstudie am Affen. *Internationales Journal für Parodontologie und Restaurative Zahnheilkunde*; 17:2: 155-161
- [63] Hashimoto M, Akagawa Y, Hashimoto M, Nikai H, Tsuru H (1988) Single crystal sapphire endosseous implant loaded with functional stress: clinical and histological evaluation of peri-implant tissues. *J Oral Rehab*; 15: 65-76



[64] Lazzara RJ, Porter StS, Testori T, Galante J, Zetterqvist L (1998) A Prospective Multicenter Study Evaluating Loading of Osseotite Implants Two Months After Placement: One-Year Results. *Journal of Esthetic Dentistry*; Vol.10, No.6: 280-289

[65] Tarnow DP, Emtiaz Sh, Classi A (1997) Immediate Loading of Threaded Implants at Stage 1 Surgery in Edentulous Arches: Ten Consecutive Case Reports with 1-to 5-Year Data. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 319-324

[66] Deporter DA, Watson PA, Pilliar RM, Chipman ML, Valiquette N (1990) A histological comparison in the dog of porous-coated vs threaded dental implants. *J Dent Res*; 69: 1138-1145

[67] Corigliano M, Quaranta M, Scarano A, Piattelli A (1995) Bone reactions to early loaded plasma-sprayed titanium implants. *IADR. J Dent Res*; 74: Abstract 275

[68] Schnitman PA, Wöhrle PS, Rubenstein JE (1990) Immediate Fixed Interim Prosthesis Supported by Two-stage Threaded Implants: Methodology and Results. *The Journal of Oral Implantology*; 16: 96-105

[69] Ledermann PhD (1996) Der Sofort-Implantat-Steg im zahnlosen Unterkiefer. *Swiss Dent*; 17, No.4: 5-18

[70] Salama H, Rose LF, Salama M, Betts NJ (1995) Immediate Loading of Bilaterally Splinted Titanium Root-Form Implants in Fixed Prosthodontics - A

Technique Reexamined: Two Case Reports. Int J of Periodontics & Restorative Dentistry; Vol.15, No.4: 345-361

[71] Balshi TJ, Wolfinger GJ (1997) Immediate Loading Of Brånemark Implants in: Edentulous Mandibles: A Preliminary Report. Implant Dent; 6: 83-88

[72] Chiapasco M, Gatti C, Rossi E, Haefliger W, Markwalder Th (1997) Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading. Clin Oral Impl Res; 8: 48-57

[73] Randow K, Ericsson I, Nilner K, Petersson A, Glantz PO (1999) Immediate functional loading of Brånemark dental implants. An 18-month clinical follow-up. Clin Oral Implants Res; 10:1: 8-15

[74] Aerssens J, Boonen S, Lowet G and Dqueker J (1998) Interspecies Differences in Bone Composition, Density and Quality: Potential Implications for in vivo Bone Research. Endocrinology; 139, No.2: 663-670

[75] Eitel F, Seiler H und Schweiberer L (1981a) Vergleichende morphologische Untersuchungen zur Übertragbarkeit Tierexperimenteller Ergebnisse auf den Regenerationsprozeß des menschlichen Röhrenknochens, II. Untersuchungsergebnisse, Unfallheilkunde; 84: 255-264

[76] Eitel F, Klapp F, Jacobson W and Schweiberer L (1981b) Bone Regeneration in Animals and in Man. Arch Orthop Traumat Surg; 99: 59-64

- [77] Hönig JF und Merten HA (1993) Das Göttinger Miniaturschwein (GMS) als Versuchstier in der human-medizinischen osteologischen Grundlagenforschung. Zahnärztl Implantol; 9: 244-254
- [78] Wissing H, Stürmer KM und Breidenstein G (1990) Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspecies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. Unfallheilkunde; 212: 479-488
- [79] Mosekilde L (1995) Assessing Bone Quality - Animal Models in Preclinical Osteoporosis Research, Bone, (Band 17), No. 4, Suppl: 343-352
- [80] Mullender MG, Huiskes R, Versleyen H und Buma P (1996) Osteocyte Density and Histomorphometric Parameters in Cancellous Bone of the Proximal Femur in Five Mammalian Species, J Orthop Res; (Band 14): 972-979
- [81] Bienieck HJ. und Bienieck KW (1993) Zahnheilkunde für die Kleintierpraxis. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- [82] Behneke N Klinische Erfahrungen mit enossalen Implantaten im zahnlosen Unterkiefer. Ergebnisse einer Langzeitstudie über 12 Jahre. Med Habil, Mainz (1995)
- [83] Dietrich U und Wagner W (1992) Zur Frage des Knochenabbaus bei IMZ Implantaten. Zahnärztl Implantol; 8: 240-245

- [84] Spiekermann H, Jansen VK, Richter EJ (1995) A 10-years follow-up of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using barretained overdentures. *Int. J. Maxillofac Implants*; 10: 231-243
- [85] Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J Jr, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD (1995) Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *J Biomed Mater Res*; 29: 389-401
- [86] Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD (1996a) The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med*; 7: 329-345
- [87] Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW, Cochran DL, Simpson J, Dean DD, Boyan BD (1996b) Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. *J Biomed Mater Res*; 32: 55-63
- [88] Schwartz Z, Martin JY, Dean DD, Simpson J, Cochran DL, Boyan BD (1996) Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res*; 30: 145-155
- [89] Boyan BD, Batzer R, Kieswetter K, Liu Y, Cochran DL, Szmuckler-Moncler S, Dean DD, Schwartz Z (1998) Titanium surface roughness alters responsiveness of MG63 osteoblast-like cells to 1 alpha,25-(OH)2D3. *J Biomed Mater Res*; 39: 77-85

- [90] Lohmann CH, Sagun R Jr, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z (1999) Surface roughness modulates the response of MG63 osteoblast-like cells to 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> through regulation of phospholipase A<sub>2</sub> activity and activation of protein kinase A. *J Biomed Mater Res*; 47: 139-151
- [91] Cochran D (1996) Implant Therapy. *Ann Periodontol*; 1: 707-790
- [92] Burchard WB, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ (1991) Effects of chlorhexidine and stannous fluoride on fibroblast attachment to different implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 418-426
- [93] Hansson S (1999) The implant neck: smooth or provided with retention elements. A biomechanical approach. *Clin Oral Implants Res*; 10(5): 394-405
- [94] Caplanis N, Kann JYK, Lozada JL (1997) Osseointegration: Contemporary Concepts and Treatment. *CDA Journal*; 12: 843-851
- [95] Kraut RA (1996) Clean operating conditions for the placement of intraoral implants. *J. Oral Maxillofac Surg*; 54: 1337-1338
- [96] Friberg B (1996) Sterile operating conditions for the placement of intraoral implants. *J Maxillofac Surg*; 54: 1334-1336
- [97] Scharf DR, Tarnow DP (1993) Success rates of osseointegration for implants placed under sterile versus clean conditions. *J Periodontol*; 64: 954-956

## 10. Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1: Knochenzellen und –gewebe; Quelle: ©Pfizer GmbH 2002	6
Abb.2: Fibrinretraktion und Kontaktverlust zur Implantatoberfläche. Quelle: Davies J.B.	11
Abb.3a: Distanzosseogenese: A. Osteblastenanlagerung am ortsständigen Knochen (A resultiert in B). B. Knochenapposition an ortsständigen Knochen	11
Abb.3b: Kontaktosseogenese: C. Osteblastenanlagerung an Implantatoberfläche (C resultiert in D). D. Knochenapposition an Implantatoberfläche. Quelle: Davies J. B. <sup>[33]</sup>	11
Abb.4: Dauerhafter Fibrinverbund durch raue Implantatoberfläche. Quelle: Davies J.B. <sup>[33]</sup>	12
Abb.5: Göttinger Minipig <sup>®</sup> im Tierstall	21
Abb.6: Seitenansicht Schädel; vollständiges bleibendes Gebiss eines Ebers (Habermehl, 1975)	22
Abb.7: Oberer (li.) und unterer (re.) Zahnbogen des Schweines (Nickel et al., 1987)	23
Abb. 8: Zahnschema Milchgebiss; p=Prämolar; PL=Primatenlücke; c=Caninus; i=Incisivus	23
Abb.9: Zahnschema Dauergebiss; M=Molar; p=Prämolar; PL=Primatenlücke; c=caninus; I=Incisivus	24
Abb.10: Verwendetes konisches Schraubenimplantat	26
Abb.11: Mikrorelief im Bereich der Implantatschulter	27
Abb.12: Mikrorelief im apikalen Bereich	27
Abb.13: Dargestellter Kieferknochen	30
Abb.14: Ankörnung mit dem Rosenbohrer	31
Abb.15: Definitive Bohrung mit einem Spiralbohrer (Ø3,5mm)	32
Abb.16: Verwendete Instrumente des Herstellers	32
Abb.17: Insetierte Implantate zwischen Eckzahn ( C ) und drittem Prämolaren ( P3)	33
Abb.18: Statische Okklusion am Implantat Regio ( P2 ) über einen Kontaktpunkt; Non-Okklusion am Implantat Regio ( PL )	35
Abb.19: Überprüfung der Okklusion mit einer feinen Okklusionsfolie	35
Abb.20: Osteotomie der Resektate	37
Abb.21: Vereinzelnung der Resektate mittels Klingenneißel	38
Abb.22: Mikrotom vom Typ Polycut E	40
Abb.23: Minipig <sup>®</sup> IV, PL UK links	48
Abb.24: Exemplarische Darstellung der monokortikalen Implantatinsertion	49
Abb.25: Exemplarische Darstellung des Knochenkontaktes ohne Inkongruenzen; Testgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (12x)	51
Abb.26: Angeschliffener Gewindegang, spaltfrei von lamellärem Knochen umgeben; Testgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (25x)	52

	Seite
Abb.27: Angeschnittene Gewindegänge; Kontrollgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau (12x)	52
Abb.28: Zwei angeschliffene Gewindegänge; Kontrollgruppe; Dünnschliff; Toluidinblau; 20x	53
Abb.29: Lumenwärts ausgerichtete Zellreihen von aktivierten Osteozyten; Toluidinblau (30x)	54
Abb.30: Blau angefärbte, ca. 0,5mm breite Gewebezone; Toluidinblau (30x)	54
Abb.31: Aktive Osteoblasten und –klasten im Lumen des Implantatbettes; ohne Implantat; Toluidinblau (60x)	55
Abb.32: Dunkelblau gefärbte Osteoblasten; Toluidinblau (30x)	56
Abb.33: Direkt an der Implantatoberfläche, mehrschichtig angeordnete Osteoblasten; Toluidinblau (40x)	56
Abb.34: Neu gebildete Knochen trabekel und –säulen; Toluidinblau (20x)	57
Abb.35: Neu gebildeter Geflechtknochen mit Übergangsstadien zum Lamellenknochen; Toluidinblau (30x)	58
Abb.36: Periimplantäres Gewebe eines belasteten Implantates; Toluidinblau (20x)	58
Abb.37: Periimplantäres Gewebe eines nicht belasteten Implantates; Toluidinblau (20x)	59

## 10.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1: Angaben verschiedener Autoren zu den Zahndurchbruchszeiten	24
Tab.2: Übersicht verwendeter Medikamente bei der Allgemeinanästhesie	29
Tab.3: Implantationsprotokoll; P2= 2.Prämolar; PL= Primatenlücke	34
Tab.4: Einbettungsprotokoll für Technovit® 9100 NEU	39
Tab.5: Zusammensetzung der Färbelösung (T= Teile)	43

### 10.3 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. U. Meyer für die Überlassung des Themas sowie für die stets gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der Studie und dem Erstellen dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Abteilung für MKG (Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. U. Joos, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer- Gesichtschirurgie) für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. U. Stratmann und Frau Cebulla, Institut für Anatomie, danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Herstellung der histologischen und mikroskopischen Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. Richter und Dr. Lücke sowie deren Mitarbeitern der zentralen tierexperimentellen Einrichtung danke ich für die sehr gute Betreuung und Pflege der Versuchstiere.

Den Koreferenten bin ich zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Studium der Zahnmedizin ermöglicht haben, mich stets unterstützt und motiviert haben, sowohl während des Studiums als auch der Dissertation.



## 10.4 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Niels Weigel  
Geburtsdatum: 20.10.1974  
Geburtsort: Georgsmarienhütte  
Eltern: Dr. Hans-J. Weigel  
Ulrike Weigel  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Adresse: Börgerstraße 12, 49536 Lienen

### Schulbildung:

Grundschule Lienen  
Hannah-Arendt-Gymnasium in Lengerich  
21.06.1995 allgemeine Hochschulreife

### Hochschulausbildung:

1997-2003 Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

### Assistenzzeit:

01.01.04-01.03.05 Zahnärztin Dr. Helms, Riesenbeck  
01.05.05-bis dato Zahnarzt Dr. Horst Witte, Westerkappeln

Lienen, den

## 10.5 Genehmigung der Bezirksregierung Münster



Durchschrift

## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster · 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn  
 Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos  
 Herrn  
 Dr. Dr. Ulrich Meyer  
 Klinik und Poliklinik für Mund-,  
 Kiefer- und Gesichtschirurgie der  
 Westf. Wilhelms-Universität Münster  
 Waldeyerstraße 30

Dienstgebäude  
 Domplatz 1-3  
 Telefon: (0251) 411-0  
 Durchwahl: 2110  
 Zimmer: 431  
 Frau Möllers

Aktenzeichen  
 23.0835.1.0 (G 90/99)

3 . Januar 2000

48149 Münster

Betr.: Tierschutz;  
 hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 03.12.1999, hier eingegangen am  
 03.12.1999

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

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

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

**Experimentelle Untersuchungen der Knochenumbauvorgänge um sofortbelastbare biodynamische Implantate.**Kurzbezeichnung: **Knochenumbauvorgänge um Dentalimplantate**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr  
 Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ulrich Joos  
 Klinik u. Poliklinik für Mund-,  
 Kiefer- u. Gesichtschirurgie der  
 Westf. Wilhelms-Universität  
 Waldeyerstraße 30

Herr  
 Dr. Dr. Ulrich Meyer  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-,  
 Kiefer- u. Gesichtschirurgie  
 Westf. Wilhelms-Universität  
 Waldeyerstraße 30

48149 Münster

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525  
 Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz

Diese Genehmigung gilt bis zum **31. 01. 2002.**

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

30 Minischweine.

**Auflagen:**

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

Ich bitte, mir umgehend einen postoperativen Schmerzplan nachzureichen.

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.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

*ges.*

Dr. Piontkowski





