

Micro-computertomographische und histologische Untersuchung von Dentalimplantaten in Knorpel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Joséfine Kaufner

aus Siegburg

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Christoph Bourauel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Werner Götz

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.07.2021

Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Propädeutik
und Werkstoffwissenschaften der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. dent. Helmut Stark
- Stiftungsprofessur für Oralmedizinische Technologie -
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Bourauel

*In Liebe,
für meine Familie*

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	9
1.1	Dentale Implantologie	9
1.1.1	Implantatdesign	10
1.1.2	Implantatmaterial Titan	11
1.1.3	Implantatoberflächen	12
1.2	Osseointegration.....	13
1.2.1	Erfolg bei der Implantateinheilung	14
1.2.2	Misserfolg bei der Implantateinheilung.....	15
1.3	Bone-Implant-Contact (BIC).....	15
1.4	Knorpel	17
1.4.1	Anatomie des Hundeb Brustbeins	19
1.5	Membranen.....	20
1.6	Verankerung in der Fraktur- und Traumatherapie.....	21
1.7	Fragestellungen und Ziele	23
2.	Material und Methoden.....	25
2.1	Tierexperiment.....	26
2.1.1	Futter und Medikation	26
2.1.2	Operatives Prozedere	26
2.2	Knorpelmodell.....	27
2.3	Gewinnung der Proben	29
2.4	Operationsprotokoll.....	30
2.5	Implantat und Membran.....	31

2.5.1	Dentaurum tioLogic® ST	31
2.5.2	Größenkonzept	33
2.5.3	Aufbereitung des Implantatbettes	33
2.5.4	CenoMembrane®	34
2.6	Versuchsaufbau und -ablauf	34
2.6.1	Micro-Computertomographie (μCT)	35
2.6.2	Probenauswahl für die Histologie	38
2.6.3	Röntgen und Fotodokumentation.....	39
2.6.4	Vorbereitung und Einbettung der Proben.....	40
2.6.5	Sägen, Schleifen und Erstellung von Dünnschliffen	41
2.6.6	Auflichtmikroskopie	41
2.6.7	Einfärbung	41
2.6.8	Auflicht- und Durchlichtmikroskopie	42
2.6.9	Histologie	44
2.6.10	Statistik	45
3.	Ergebnisse	46
3.1	Micro-Computertomographie (μCT)	46
3.1.1	Abschnitte und Präparationsmodi	48
3.1.1.1	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm.....	49
3.1.1.2	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm.....	49
3.1.1.3	Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm	49
3.1.1.4	Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm	49
3.1.1.5	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm.....	50
3.2	Histologische Untersuchung	51
3.2.1	Abschnitte und Präparationsmodi	51
3.2.1.1	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm.....	51

3.2.1.2	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm	53
3.2.1.3	Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm	54
3.2.1.4	Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm	55
3.2.1.5	Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm	57
3.2.2	Zusammenfassung histologischer Ergebnisse.....	58
3.3	Statistischer Vergleich	60
4.	Diskussion.....	63
4.1	Tierexperiment.....	63
4.2	Methoden.....	63
4.3	Präparationsmodi und Implantatdurchmesser	67
4.4	Knorpel als Verankerungslager.....	71
5.	Zusammenfassung	73
	Anhang	75
6.	Abbildungsverzeichnis.....	77
7.	Tabellenverzeichnis.....	79
8.	Literaturverzeichnis.....	80
9.	Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

BIC	Bone-Implant-Contact [%]
BMP	bone morphogenetic protein
CBS	ceramic-blasted surface
CT	Computertomographie
EZM	extrazelluläre Knorpelmatrix
GBR	Guided-Bone-Regeneration
GTR	Guided-Tissue-Regeneration
ICOI	International Congress of Oral Implantologists
KG	Körpergewicht
KIK	Knorpel-Implantat-Kontakt [%], hier analog zum BIC verwendet
Sa	mittlere arithmetische Höhe: Parameter, welcher den Betrag des Höhenunterschiedes eines jeden Punkts im Vergleich zum arithmetischen Mittel der Oberfläche beschreibt
SD	Standardabweichung
SLA	sand-blasted, large-grit, acid-etched
ROI	Region of Interest
μCT	Micro-Computertomographie
VOI	Volume of Interest

1. Einleitung

1.1 Dentale Implantologie

In der heutigen modernen Gesellschaft nehmen Ästhetik und Jugendlichkeit einen wachsenden Stellenwert ein. Sowohl im anterioren als auch im posterioren Kieferbereich ist der Zahnverlust mit einer starken Abnahme der Lebensqualität assoziiert. Dazu gehören der Kaukomfortverlust, ästhetische Einbußen, progredienter Knochenabbau und funktionelle Probleme. Trotz steigenden Bewusstseins für Prophylaxe und Zahnerhaltung und der damit einhergehenden Reduktion von Kariesläsionen in den meisten Altersklassen wächst der Wunsch nach hochwertigem Zahnersatz in den letzten Jahren stark (Stehr, 2016).

Die Zahl der kariesfreien Gebisse hat sich in den Jahren von 1997 bis 2014 laut der fünften Mundgesundheitsstudie verdoppelt (Jordan und Micheelis, 2016). Acht von zehn der 12-jährigen Kinder sind heute kariesfrei. Bei den 35- bis 44-Jährigen ist die Anzahl der Zähne mit Karieserfahrung seit 1997 um 30 Prozent zurückgegangen. Jedoch ist jede*r zweite jüngere Erwachsene von einer parodontalen Erkrankung betroffen, wovon jede*r Zehnte sogar eine schwere Parodontitis aufweist. Bei den 75- bis 100-Jährigen weisen sogar neun von zehn Menschen eine moderate bzw. schwere Parodontitis auf. Durch den demographischen Wandel kommt es infolge von Parodontitis auch heute noch zu multiplen Zahnverlusten und gar Zahnlosigkeit. Je nach Ausmaß sind Kronen- und Brückenver-sorgungen nicht mehr indiziert und herausnehmbarer Zahnersatz wird notwendig (Jordan und Micheelis, 2016). Im Vergleich zum herausnehmbaren, dental-mukosal getragenen Zahnersatz sind die Akzeptanz und Funktionalität bei festsitzendem Zahnersatz höher, was die Lebensqualität der Patienten verbessert (Strub et al., 2011). Patienten verfügen heute zehnmal häufiger über Implantate als noch im Jahr 1997 (Jordan und Micheelis, 2016).

Ein dentales Implantat fungiert als „künstliche Zahnwurzel“. Dazu wird ein alloplastischer Konfektionsteil inseriert, welcher später der Aufnahme von Zahnersatz dient. Ferner können Implantate der Fixierung von Epithesen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich dienen. Dank Fortschritt und Weiterentwicklung der modernen Implantologie in den letzten Jahrzehnten gewinnt diese in Kombination mit dentaler Prothetik immer mehr an

gesellschaftlicher Beliebtheit. Neben der Einzelzahnversorgung sind einseitige Freundsituationen, Pfeilervermehrung bei großen Schalllücken für implantatgetragene Brückenversorgungen und kombinierte Prothesen mögliche Indikationsbereiche. Hinzu kommt der Einsatz von Implantaten zur Verbesserung des Halts bei Totalprothesenträgern mit fortgeschrittener Knochenatrophie sowie zur Befestigung von Epithesen (Schwenzer et al., 2019).

Die moderne Entwicklung der Implantologie begann mit der Entdeckung der Biokompatibilität von Titan durch den schwedischen Orthopäden Brånemark im Jahr 1967. Bedeutsam ist bis heute die Etablierung seines Begriffs der Osseointegration (siehe Kap. 1.2). Mit seinen Mitarbeitern entwickelte er ein zweiphasiges Implantatsystem, welches aus einem schraubenförmigen Reintitan-Implantat und Verbindungselementen für die Verankerung des Zahnersatzes mitsamt dem dazugehörigen genormten Instrumentarium zur Insertion bestand (Albrektsson et al., 1981). Dabei hat Brånemark die Notwendigkeit von Sterilität, die Verwendung genormter Instrumente und die Bedeutung einer funktionslosen Einheilung betont (Brånemark et al., 1983).

Bis heute hat dieses Konzept nur geringe Veränderungen erfahren. Dazu gehören die Variation von Implantatdesign, Implantatlänge und der Implantatmaterialien und deren Oberflächenbeschaffenheit. Auch wurden Modifikationen des Operationsablaufs bezüglich des Implantations- und des Belastungszeitpunktes in zahlreichen numerischen, analytischen und experimentellen Studien untersucht (He et al., 2018; Schliephake et al., 2012; Toth et al., 2017; Vervaeke et al., 2013).

1.1.1 Implantatdesign

Ein dentales Implantat besteht aus einem in den Knochen inserierten, enossalen Basisteil und einem prothetischen Retentionselement (Abutment). Dabei lässt sich zwischen einphasigen und zweiphasigen Modellen unterscheiden. Bei einteiligen Systemen sind beide Konstruktionsteile in einem Stück vereint, während bei zweiteiligen Systemen das Abutment (Sekundärteil) mit dem Implantatkörper (Primärteil) lösbar verbunden ist (Weber, 2016). Die enossalen Primärteile der Implantate können dabei verschiedene Designs aufweisen. Dazu gehören Extensionsimplantate, wie Blatt- oder Diskimplantate, Nadelimplantate, Zylinderimplantate oder Schraubenimplantate (Spiekermann et al., 1994).

Aufgrund möglicher inflammatorischer Ausbreitungsprozesse und schwieriger Explantation hat man sich anschließend den zahnwurzelähnlichen Implantatformen zugewandt (Olivier und Kreusser, 2009). Als Formvarianten sind dabei der zylindrische, zylindrisch-konische und konische Typ zu unterscheiden, welchen allen ein wurzelanaloges Design gemein ist.

1.1.2 Implantatmaterial Titan

Für eine erfolgreiche Integration eines Implantates im Organismus muss dieses Eigenschaften wie Gewebeverträglichkeit, eine biomechanische Funktionalität und biologische Stabilität aufweisen. Einerseits muss ein Implantat Widerstand gegen mechanisch einwirkende Kräfte leisten, andererseits jedoch auch biologisch induzierten physikochemischen Prozessen standhalten können (Weber, 2016).

Bezüglich der Biokompatibilität, also Gewebeverträglichkeit, lassen sich alloplastische Materialien in diverse Grade einteilen. Dazu gehören biotolerante Materialien, welche stets eine bindegewebige Trennschicht zwischen Implantat und Knochenlager aufweisen (Distanzosteogenese). Ein direkter Implantat-Knochen-Kontakt kann durch bioinerte Materialien erreicht werden (Kontaktosteogenese). Dazu gehören neben Titan die Zirkonoxid- und Aluminiumoxidkeramiken (Osborn, 1979). Ein physikochemischer Verbund (Verbundosteogenese) kann mit Hydroxylapatiten und Tricalciumphosphatkeramiken erreicht werden (Osborn et al., 1980; Osborn und Donath, 1984).

Das Metall zeichnet sich durch eine geringe Dichte, Festigkeit, Dehnbarkeit, Korrosions- und Temperaturbeständigkeit aus (Schroeder, 1994). Die sehr gute Biokompatibilität des Materials lässt sich auf die Ausbildung einer stabilen Oxidschicht durch Passivierung zurückführen (Kappert, 1994; Solar et al., 1979). Titanoberflächen weisen eine Schicht aus Titandioxid (Luftpassivschicht) auf, die gegen Korrosion schützt. Bei physiologischem pH-Wert ist diese negativ geladen und kann Calciumionen aus dem Knochen binden (Steinemann, 1998). Auch die Anlagerung der Sauerstoffmoleküle sorgt für eine ausgeprägte Korrosionsstabilität (Lautenschlager und Monaghan, 1993; Stadlinger et al., 2013). Laut biomechanischen Untersuchungen liegt Titan im idealen Steifigkeitsbereich, um Spannungsverhältnisse zwischen Implantat und alveolärem Knochen auszugleichen (Gradinger und Gollwitzer, 2006).

1.1.3 Implantatoberflächen

Hinsichtlich der Oberflächenmorphologie und -chemie wurden diverse Oberflächenanpassungen vorgenommen, welche zu einer Oberflächenvergrößerung und der einhergehenden Verbesserung der Biointegration führen sollen (Strub et al., 2011). Unter Biointegration versteht man die Einheilung bioaktiver Substanzen. Sie wird als Sonderform der Osseointegration beschrieben, bei der es zu einem schnelleren, dichteren Aufbau der Knochen-Implantat-Kontaktzone ohne Spalt zwischen Knochen und Titanimplantat kommt (Sharma, 2019; Yazdani et al., 2018). Der vergrößerte Knochen-Implantat-Kontakt führt zu einer erhöhten Primärstabilität (Annibali et al., 2012). Als Primärstabilität wird die durch die Implantation im Knochenlager rein mechanisch erzeugte Stabilität bezeichnet (Koeck, 2005). Ziel der Modifikation der Implantatoberflächen ist ein positiver Einfluss auf den klinischen Langzeiterfolg, indem Verlustraten minimiert werden und eine schnellere Belastung der Implantate gewährleistet wird (Esposito et al., 2014).

Im Allgemeinen wird die Oberflächenmorphologie von Implantaten in ihrer Makro-, Mikro- und Nanotopographie unterschieden. Als Makrostruktur werden die äußere Form und topographische Oberflächenunterschiede bis 10 μm bezeichnet. Zu den Makroretentionselementen gehören neben schraubenförmigen Gewinden auch Stufenbildungen. Im 10 μm bis 1 μm -Bereich wird das Oberflächenrelief als Mikrostruktur beschrieben, nanostrukturierte Oberflächen haben eine Oberflächenrauigkeit kleiner als 100 nm (Stadlinger et al., 2014).

Heutzutage sind die verwendeten Implantatoberflächen meist mikrostrukturiert (Wennerberg und Albrektsson, 2009), wobei die Oberfläche durch subtraktive oder additive Verfahren aufgeraut wird. Mikroretentionsmuster lassen sich additiv durch Beschichtungen mit Titanplasma oder Hydroxylapatit erschaffen. Dadurch intensiviert sich der Implantat-Knochen-Verbund (Telleman et al., 2010). Ferner gibt es neuerdings Untersuchungen zu pharmaka-beschichteten Implantaten. Dazu gehören Bisphosphonat-beschichtete Implantate, die auf dem Prinzip beruhen, dass das Pharmakon in den Knochen inkorporiert wird und dort zur Knochenresorption führen soll. Infolgedessen wird Bone-morphogenetic protein (BMP) vermehrt freigesetzt, welches lokal die Knochenneubildung fördert. Auch Simvastatin-beschichtete Implantate zeigten durch BMP-Freisetzung eine gesteigerte Knochenneubildung (Abtahi et al., 2012; Stadlinger et al., 2013).

Die elektrochemische Ätzung der Metalloberfläche sowie auch die Sandstrahlung gehören zu den subtraktiven Mikroretentionsverfahren. Dabei wird die Metalloberfläche mit Sand-, Glas- oder Keramikpartikeln variabler Größe und Zusammensetzung beschossen (Masa und Braunitzer, 2017). Eine Oberflächenbearbeitung durch Sandstrahlen mit Titan- oder Aluminiumdioxid-Partikeln kann Oberflächenrauigkeiten im 1 bis 2 μm -Bereich erzeugen (Stadlinger et al., 2014). Zu nennen ist hier auch die CBS-Oberflächenbearbeitung. Mittels Aluminiumoxid-Keramikpartikeln der Größe 20 bis 40 μm beschossen (ceramic-blasted), konnten optimale Oberflächenbeschaffenheiten in 20-facher Vergrößerung gezeigt werden (Hotz, 1991). Bei derart behandelten Oberflächen konnte ein mechanisches Mikrointerlocking festgestellt werden. Dieses begünstigt die optimale Verzahnung des knöchernen Gewebes mit der Implantatoberfläche, was folglich zu verkürzten Einheitszeiten führt (Hotz, 1991; Schmitz et al., 1990).

Oft werden Kombinationen aus additiven und subtraktiven Verfahren zur Oberflächenvergrößerung angewandt. Durch die zusätzliche Ätzung mittels Salzsäure, Schwefelsäure oder Flusssäure lassen sich noch feinere Oberflächenrauigkeiten erzielen. Klinisch eingesetzt werden sowohl sandgestrahlte, säuregeätzte als auch doppelt säuregeätzte Oberflächen (Stadlinger et al., 2014). Etabliert hat sich hier vor allem die sandgestrahlte (sandblasted), grobkörnige (large-grit), säuregeätzte (acid-etched) SLA-Oberflächenbearbeitung. Vorläufige präklinische und klinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass SLA-Implantate die Knochenanlagerung während der initialen Wundheilung durch Stabilisierung des Blutkoagulums verbessern können (Buser et al., 2004; Schwarz et al., 2007).

1.2 Osseointegration

Brånemark hat den Begriff der Osseointegration etabliert. Eine Osseointegration ist als die direkte strukturelle und funktionelle Anlagerung von geordnetem, lebenden Knochen an die Oberfläche eines lasttragenden Implantates ohne Weichgewebsnachweis auf lichtmikroskopischem Niveau mit Erhalt dieser Verbindung unter Funktion zu verstehen (Brånemark et al., 1977). Durch Abwesenheit von Relativbewegungen zwischen Implantat und Knochen wird dies auch als funktionelle Ankylose bezeichnet. Es besteht also ein direkter Kontakt zwischen Knochen und Implantat bis in die Mikrorauigkeiten (Schroeder et al., 1976).

1.2.1 Erfolg bei der Implantateinheilung

Die Ausbildung einer solchen ankylotischen Fixierung wird bis heute angestrebt, da es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich ist, die Aufhängung einer künstlichen Zahnwurzel mittels eines parodontalen Ligaments zu imitieren (Strub et al., 2011). Trotz fehlenden Desmodonts und dessen Propriozeptoren empfindet der Patient das Implantat nicht anders als einen natürlichen Zahn (Schroeder et al., 1976; Schroeder, 1994). Die Osseointegration gilt deshalb bis heute als Beweis für einen Einheilungserfolg des Implantates. Sie ermöglicht eine direkte Kraftübertragung auf den Knochen ohne Relativverschiebung an der Grenzfläche zwischen Implantat und Implantatlager (Skalak, 1985).

Bedingungen für eine optimale Osseointegration sind einerseits eine optimale Kongruenz zwischen Implantat und Implantatbett, wobei die Knochenbearbeitung möglichst schonend erfolgen sollte. Als schonend gilt dabei eine niedrigtourige Aufbereitung unter Kühlung mit scharfen Fräsen und Bohrern. Von Bedeutung sind andererseits auch ein biokompatibles Implantatmaterial, eine osseoinduktive Implantatoberfläche und eine weitgehende Ruhigstellung des Implantats ohne okklusale Belastung (Schroeder, 1994).

Für eine erfolgreiche Osseointegration wird neben der Ausbildung eines Blutkoagulums und dem Ausschluss von Infektionen eine ausreichende Primärstabilität vorausgesetzt (Friberg et al., 1999). Als Primärstabilität wird die Festigkeit des Implantates unmittelbar nach der Insertion beschrieben (Koeck, 2005). Diese entsteht durch mechanische Retention aufgrund von Klemmwirkung, Friktion, Reibung und durch das Implantatdesign. Durch ein konisches Implantatdesign wird die Primärstabilität gesteigert, da es dabei zur Komprimierung des umgebenden Knochens kommt (de Bruyn et al., 2014). Eine hohe Primärstabilität und Vermeidung von Relativbewegungen während der Einheilphase führen unmittelbar zu einer gesteigerten Sekundärstabilität (Davies, 1996).

Als Sekundärstabilität wird die biologische Retention nach knöcherner Einheilung definiert. Dabei wird ein biologisch-mechanischer Verbund zwischen der Implantatoberfläche und dem Knochen erreicht (Okko, 2013). Dieser ist in der Regel im Unterkiefer nach drei Monaten und im Oberkiefer nach sechs Monaten erreicht (Brånemark et al., 1977).

Danach kann das Implantat funktionellen Belastungen ausgesetzt werden. Schlussendlich bewirkt diese aktive Belastung eine Tertiärstabilität, welche als Stabilität unter funktionaler Integration definiert ist (Götz, 2010). Lebenslang finden weiterhin knöcherne

Umbau- und Reifungsprozesse statt, die durch ständigen Auf- und Abbau der Knochen- substanz gekennzeichnet sind. Das entstehende Knochen trabekelwerk passt sich dabei gemäß der mechanisch auf das Implantat einwirkenden Kräfte an (Cacaci et al., 2006). Daneben sind die Ausreifung von Epithel und subepitheliale Binde gewebe von gleicher Bedeutung für den Langzeiterfolg von Implantaten, wie der Weichgewebszustand zum Zeitpunkt der Implantation (Wahl, 2012).

1.2.2 Misserfolg bei der Implantateinheilung

Von einer erfolgreichen Osseointegration lässt sich die fibro-ossäre Einheilung abgrenzen. Bei dieser kommt es zu einer bindegewebigen Kontaktzone zwischen Implantat und Knochen. Die Verlaufsrichtung der Bindegewebsfasern verläuft dabei parallel zur Implantatoberfläche, sodass keine Ähnlichkeit zu dem früheren Desmodont besteht. Bindegewebig eingehheilte Implantate können schnell beweglich werden und kurzfristig durch marginale Infektion verloren gehen (Smeets, 2004). Aufgrund ihrer Infektanfälligkeit gilt die fibro-ossäre Einheilung bis heute als Misserfolg und ist eine Indikation zur Implantatentfernung (Schwenzer et al., 2019).

1.3 Bone-Implant-Contact (BIC)

Der sogenannte Bone-Implant-Contact (BIC) ist in der Literatur ein aussagekräftiger Wert, um den Kontakt zwischen einem Implantat und dem umliegenden Knochen bei der Einheilung zu beurteilen. Er beschreibt, wie groß der Anteil der Implantatoberfläche ist, welcher mit dem Knochen in Berührung steht. Der BIC setzt sich bei einer zweidimensionalen Ermittlung aus dem Quotienten aus der Summe der Kontaktstrecke zwischen Implantat und Knochen [mm] und der Gesamtstrecke des Implantats [mm] zusammen. Angegeben wird der ermittelte Kontakt in Prozentwerten [%].

Der BIC ist ein essentieller Wert, um die Stabilität eines Implantats und damit auch den Erfolg der Osseointegration zu bewerten (Bernhardt et al., 2012; Park et al., 2005). Je besser die Osseointegration, desto größer der BIC. Dies lässt sich auf die gesteigerte (Sekundär-) Stabilität des Knochens bei zunehmender Einheilung zurückführen.

Laut ICOI (International Congress of Oral Implantologists) spielt die Knochenqualität für die Größe des BICs eine signifikante Rolle. Bei weichem Knochen ist die Primärstabilität kleiner und damit auch der BIC. Bei zunehmender Osseointegration steigt der Knochen-Implantat-Kontakt an, der BIC wächst. Bei dichtem Knochen ist die Primärstabilität von Anfang an größer, was einen größeren initialen BIC hervorruft (ICOI, 2018).

Unterschiedliche anfängliche Stabilisierungsgrade können aber schlussendlich zu ähnlichen und optimalen Endergebnissen führen (Lian et al., 2011).

Zur Ermittlung des BICs werden unterschiedliche Verfahren angewandt. Die Micro-Computertomografie (μ CT) ist eine Möglichkeit, um den Erfolg einer Osseointegration zu evaluieren. Die Umgebung eines Verankerungselementes, wie beispielsweise eines Dentalimplantates, kann mittels der μ CT analysiert werden. Mithilfe der Micro-CT wird zerstörungsfrei und schnell eine vollständig dreidimensionale Charakterisierung des Objekts und der umliegenden Knochenstruktur möglich (van Oosterwyck et al., 2000). Durch Analyse der periimplantären Umgebung kann auf diese Weise der BIC errechnet werden. Dazu wird eine definierte Zone um das Implantat, das sogenannte VOI (Volume of Interest), ausgewählt (Bruker, 2015).

Die zweidimensionale histologische Analyse gilt nach wie vor als Goldstandard für eine quantitative Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes. Der Einsatz bei dünnen Proben liefert dank ihrer hohen räumlichen Auflösung und ihres hohen Kontrastes präzise Ergebnisse (Le Guehennec et al., 2008).

Aufgrund der hohen Variabilität der BIC-Werte innerhalb einer Probe kann man damit argumentieren, dass eine histologische Schicht jedoch nicht ausreicht, um den 3D-BIC darzustellen. Die μ CT zeigt aber in zahlreichen Studien eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen histomorphometrischer Analysen (Bernhardt et al., 2012; Butz et al., 2006; Park et al., 2005; Stoppie et al., 2005). Auch Studien, bei denen mehrere Schichten innerhalb einer Probe miteinander verglichen wurden, weisen ebendiese Korrelation zwischen μ CT und Histologie auf (Bissinger et al., 2017; Neldam et al., 2017).

1.4 Knorpel

Histogenetisch entwickelt sich Knorpelgewebe aus Mesenchymzellen, welche sich zu knorpelbildenden Chondroblasten ausdifferenzieren. Diese sind in der Lage, die extrazelluläre Knorpelmatrix (EZM) zu produzieren. Diese Knorpelmatrix besteht aus diversen Kollagentypen. Vertreten sind hauptsächlich Kollagentyp II, aus dem die Kollagenfibrillen aufgebaut sind, Kollagentyp IX, welcher der Verbindung ebendieser dient, und Kollagentyp XI. Außerdem enthält die Matrix Hyaluronan und Proteoglykane vom Aggrecantyp, welche dem Knorpel seine gallertartige Konsistenz verleihen. Diese Inhaltsstoffe ermöglichen dem Knorpel das Aufrechterhalten seiner Formstabilität bei Kompression sowie sein druckelastisches Verhalten bei Dekompression (Martinek, 2003).

Zu Fibroblasten ausdifferenzierte Mesenchymzellen bilden eine bindegewebige Kapsel, das Stratum fibrosum, aus, welche die bei Biegung entstehenden Zugkräfte kompensiert und die Bruchstabilität gewährleistet. In der innersten Schicht des Perichondriums, dem Stratum chondrogenicum, sind undifferenzierte mesenchymale Zellen gespeichert. Diese sind nach Ausdifferenzierung zu Chondroblasten auch zu späterem Zeitpunkt noch in der Lage neuen Knorpel im Sinne von appositionellen Wachstum zu synthetisieren (Lüllmann-Rauch, 2019).

Von diesem appositionellen Wachstum lässt sich das interstitielle Wachstum unterscheiden. Dabei handelt es sich um die Vergrößerung des interzellularen Abstandes durch eine gesteigerte Matrixproduktion. Die Proliferation von Chondrozyten und ein aktives interstitielles Wachstum lassen sich in begrenztem Maße als Knorpelwachstum und -regeneration deuten (Holtmann und Bobkowski, 2009).

Im Wesentlichen lassen sich drei Knorpelarten unterscheiden, welche in Tabelle 1 im Vergleich dargestellt sind. Der hyaline Knorpel entspricht am ehesten dem oben beschriebenen prototypischen Knorpel (Abb. 1). Diesen unterscheidet man vom elastischen Knorpel, welcher zusätzlich elastische Fasern beinhaltet und dem mit reichlich Kollagenfasern ausgestatteten Faserknorpel (Lüllmann-Rauch, 2019). Knorpel ist allgemein gefäßfrei und wird über Diffusion über die extrazelluläre Matrix ernährt. Der Gelenkknorpel wird durch die synoviale Gelenkflüssigkeit versorgt (Lüllmann-Rauch, 2019).

Zwar sind die Chondrozyten nicht in der Lage, durch ihre dichte Umgebung hindurch zu wandern, um degradiertes oder verlorenes Gewebe zu regenerieren, jedoch können diese

unter den hypoxischen Bedingungen der dichten EZM persistieren. Sie besitzen ein spezielles Sinnesorgan, ein Cilium, durch das sie in der Lage sind mechanische Veränderungen zu erkennen, worauf sie anschließend mit Matrixsynthese oder -Degradation reagieren können. (Nürnberg und Marlovits, 2017).

Operative Möglichkeiten der Knorpelrestauration sind neben Débridement, Mikrofrakturierung und Reparatur osteochondraler Fragmente, auch osteochondrale Allo- und Autotransplantation, und autologe Chondrozytentransplantation. (Farr et al., 2011). Zunehmend werden auch ein- und zweistufig zellbasierte Therapien mit Scaffolds, dreidimensionalen biogradierbaren Trägerstrukturen, angewandt (Min et al, 2020; Camarero-Espinosa et al., 2020).

Tab. 1: Knorpelarten im Vergleich (mod. nach Lüllmann-Rauch, 2019)

	Hyaliner Knorpel	Elastischer Knorpel	Faserknorpel
Eigenschaften	Druckelastizität	Druckelastizität Biegeelastizität	Druckelastizität Zugfestigkeit
Aufbau	Perichondrium Chondrozyten oval-runde Form mit vielen basophilen Glycogeneinlagerungen	Perichondrium Chondrozyten sehr zellreich, kaum sichtbare Territorien	kein Perichondrium Chondrozyten wenig Chondrone schmale Territorien
EZM	Kollagentyp II Proteoglycane Aggrecan Hyaluronan	viele elastische Fasern, netzartig	zusätzlich Kollagentyp I straffes Bindegewebe
Vorkommen	Gelenkknorpel, Rippenknorpel, Tracheaspangen, Bronchien, Teile des Kehlkopfskeletts	Ohrmuschel, Tuba auditiva, Epiglottis, Teile des Kehlkopfskeletts	Disci, Minisci, Bandscheiben, Ansatz von Sehnen und Bändern

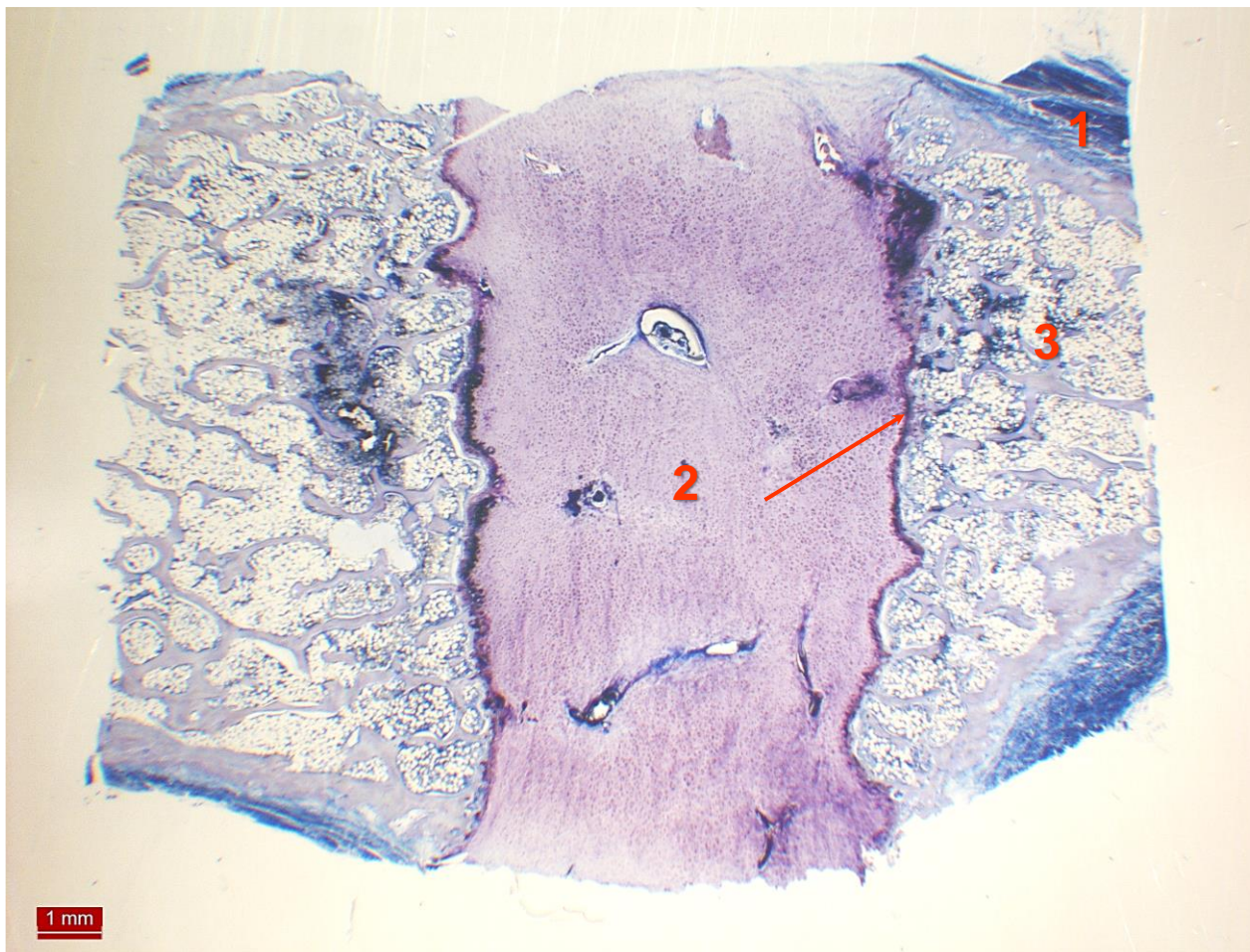


Abb. 1: Histologischer Schnitt von Brustbeinknorpel und -knochen. Neben hyalinen Knorpel (2) sind auch die trabekuläre Knochenstruktur des Brustbeinknochens (3) und bindegewebige Fasern (1) erkennbar. Der rote Pfeil zeigt auf die Kontaktzone zwischen Knorpel und Knochen.

1.4.1 Anatomie des Hundeb Brustbeins

Das Brustbein (Sternum) des Hundes besteht aus drei knöchernen Hauptanteilen (Sternebrae). Dabei unterscheidet man das Manubrium sterni, den Korpus und den Processus xiphoideus. Das Manubrium sterni ist nur schwach entwickelt, was damit zusammenhängt, dass das Schlüsselbein beim Hund nur rudimentär ausgebildet ist. Der Korpus besteht beim Hund aus sechs Sternebrae, ist vierkantig und höher als breit gestaltet. Dorsolateral sind am Rand viele Inzisuren zur Aufnahme der Rippenknorpel vorhanden, wobei das Sternum die Gelenkgrube bildet.

Zwischen den knöchernen Anteilen liegen knorpelige Fugen (Synchondroses sternales). Diese Verbindungen bleiben im juvenilen Alter erhalten, bis sie allmählich verknöchern. Der Processus xiphoideus wird aus einem schwertförmigen, flachen Knorpel gebildet und verknöchert nicht (Ellenberger und Baum, 1915; König and Bragulla, 2009).

1.5 Membranen

Bei der Wundheilung konkurrieren Epithel, Bindegewebe, Desmodont und Alveolarknochen miteinander. Aufgrund der kurzen Proliferationsrate von Epithel im Vergleich zu Knochen bildet sich meist ein langes, epitheliales Attachment, welches eine knöcherne Regeneration des Wundbereiches verhindert (Wolf, 2012).

Durch den Einsatz von Membranen im Sinne einer Barriere wird gezielt die parodontale Geweberegeneration gesteuert (GTR). Indem das Epithel bei der Wundheilung durch eine Membran ausgeschlossen wird, wird der Wundbereich ohne Bildung eines langen epithelialen Attachments stabilisiert. Den Zellen des Alveolarknochens und Fibroblasten kann es auf diese Weise gelingen, den Bereich zu besiedeln (Weber, 2016). Für eine vorher-sagbare Knochenregeneration sind diverse Bedingungen notwendig. Dazu gehört neben eines primären Wundverschlusses, wodurch eine ungestörte und ununterbrochene Wundheilung gewährleistet wird, die Angiogenese zur Bereitstellung der erforderlichen Blutversorgung und undifferenzierter mesenchymaler Zellen. Auch die Raumerhaltung für das Einwachsen von Knochen sowie die Stabilität von Wunde und Implantat sind notwendig (Wang und Boyapati, 2006).

Membranen werden bei der Augmentation von verlorengegangenem Gewebe an Zahn- oder Implantatoberflächen verwendet (Nyman et al., 1980; Nyman et al., 1982). Membrantechniken finden Indikationsbereiche in der parodontalen Chirurgie, wo sie bei zwei- bis dreiwandigen Knochendefekten oder Knochentaschen und Furkationsdefekten zweiten Grades im Unterkiefermolarenbereich angewendet werden (Müller, 2012). Neben der Wurzelabdeckung werden sie klinisch auch bei Weichgewebsaugmentationen und der Deckung von Zahnfleischrezessionen eingesetzt (Müller, 2012).

Analog zur GTR finden Membranen auch bei der gesteuerten Knochenregeneration (GBR) im Rahmen der Implantologie Einsatz. Dabei wird der dem Knochen zugewandte Hohlraum durch die Membran abgegrenzt, um das Füllen des Defekts mit schnell

proliferierenden Zellen wie Fibroblasten und Epithelzellen zu vermeiden (Cacaci et al., 2006). Infolgedessen wird die knöchernen Regeneration unterstützt (Hermann und Buser, 1996; Langer, 1996). Parallel zu ihrer Barrierefunktion spielt die Membran während der GBR eine aktive Rolle bei der Aufnahme und Modulation der molekularen Aktivitäten der membranassoziierten Zellen (Omar et al., 2019).

Man unterscheidet zwischen resorbierbaren und nicht resorbierbaren Membranen. Nicht resorbierbare Membranen bestehen meist aus Titannetzen und Polytetrafluorethylen (ePTFE, Gore Tex). Dank dieser Materialien wird die strukturelle Integrität und Volumensstabilität der Membran über die gesamte Heilungsperiode hinweg aufrechterhalten (Caballé-Serrano et al., 2018). Nachteil nicht resorbierbarer Membranen ist die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs nach vier bis sechs Wochen zur Entfernung ebendieser (Barbeck et al., 2019). Dabei kann es zu einer bakteriellen Infektion des Wundbereichs oder einem Kollaps der Membran über dem Wundbereich kommen (Gher et al., 1994; Wang et al., 2012; Watzinger et al., 2000; Zucchelli und Mounssif, 2015). Dies kann dazu führen, dass sekundär keine Wundheilung erfolgt (Windisch und Molnar, 2017).

Resorbierbare Membranen verhindern diesen Zweiteingriff. Durch Hydrolyse oder enzymatische Aktivität kommt es zur Metabolisierung der resorbierbaren Membran und im Verlauf der Zeit zu ihrem vollständigen Abbau. Dies steigert den Komfort für den Patienten erheblich (Windisch und Molnar, 2017). Jene bestehen sowohl aus natürlichen als auch synthetischen Materialien. Als Membranen mit natürlichen Bestandteilen stehen Typ I oder Typ III- Kollagen, Dermis, Perikard und bovines oder porcines Sehnenmaterial zur Verfügung. Synthetische Membranen setzen sich aus Polyestern wie Polyglycolid oder Polylactid zusammen (Müller, 2012).

1.6 Verankerung in der Fraktur- und Traumatherapie

Ist nach Unfällen, Verletzungen oder ausgedehnten Tumorresektionen eine vollständige chirurgische Rekonstruktion mit autogenem Körpergewebe nicht mehr möglich, kommt es zum Einsatz von Epithesen. Epithesen dienen dem Ersatz des verlorengegangenen Gewebes. Auch beim Auftreten kongenitaler kraniofazialer Anomalien spielt ihr Einsatz im ästhetischen Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich eine große Rolle (Federspil, 2020). Zu den

üblichen Ausführungsformen zählen Ohr-, Orbita-, Nasen-, Lippen-, Wangen- und Gesichtsepithesen (Gernet und Schwenger, 2011).

Neben kosmetischen übernimmt die Epithetik aber auch funktionelle und psychologische Funktionen, welche die psychosoziale (Wieder-) Eingliederung des Patienten in die Gesellschaft unterstützt. Einerseits wird ein Infektions- und Verletzungsschutz gewährleistet, andererseits dichtet eine Epithese das Defektgebiet auch gegen Sekret- und Speichelausfluss ab und verhindert zudem dessen Austrocknung. Ferner kann die Sprach- und Kaufunktion durch die Ausbildung eines Gegenlagers wiederhergestellt werden (Gernet und Schwenger, 2011).

Epithesen finden ihre Verankerung auf vielfältige Art und Weise. Sie können durch die Gestaltung ihrer anatomischen Form an der Körperläsion anhaften, an Hilfsmitteln wie beispielsweise Brillen befestigt oder angeklebt werden. Alternativ werden sie mithilfe von osseointegrierten Implantaten über druckknopfähnliche Locatoren, Stege oder Magnete verankert (Bozzato et al., 2015). Dies ermöglicht dem Ersatz, nicht nur passive ästhetische Funktionen zur Defektdeckung wahrzunehmen, sondern schafft eine Verankerungsmöglichkeit, welche in biomechanischer oder bioaktiver Wechselbeziehung zu den angrenzenden Gewebsstrukturen steht (Gehl, 2001). Als Verankerungslager dient im Allgemeinen autogener Knochen. Dabei werden die Implantate an definierten anatomischen Strukturen, wie dem Orbitalrand, der Maxilla oder postaurikulär appliziert (Gernet und Schwenger, 2011).

In der orthopädischen Traumatherapie finden nicht nur Implantatschrauben, sondern auch Draht-Techniken Einsatz (Döhler et al., 2011). Drahtimplantate sind multifunktionell einsetzbar, sowohl als Einzelimplantat, als auch in Kombination mit anderen Fixationssystemen. Zur geschlossenen Repositionierung und Fixierung einer Fraktur werden sogenannte Kirschner-Drähte eingesetzt, welche meist aus Titan oder Edelstahl zusammengesetzt sind. Sie werden zur perkutanen, intramedullären Schienung oder im Rahmen der perkutanen Spickung eingesetzt (Rüter et. al, 2004). Bei dieser Spickung wird die Fraktur durch Einbringen von Kirschner-Drähten stabilisiert, welche teils in der dem Trauma gegenüberliegenden Kortikalis fixiert werden (Scharf et al., 2011). Nach Abschluss der Frakturheilung werden die Drähte in der Regel entfernt. Je nach betroffenem Gebiet also nach vier bis zwölf Wochen. Kirschner- und Cerclagedrähte sind in der orthopädischen Traumachirurgie bei peri-prothetischen Frakturen, sowie Femur-, Olecranon-, Patella-,

Humerus- und Knöchelfrakturen indiziert. Auch werden sie bei akromioklavikulärer Dislokation, Hüft- und Pfannenfrakturen oder zur temporären Fixation bei offenen Repositionen eingesetzt. Teils dienen sie auch als prophylaktische Cerclage bei Totalgelenksersatz (DePuySynthes, 2016).

Kritisiert wird, dass es zu einer Einsteifung von Gelenken oder Muskelatrophie kommen kann. Insgesamt herrscht in der wissenschaftlichen Forschung kein Konsens darüber, ob die Enden der Kirschner-Drähte, insbesondere bei Kindern, subcutan oder epicutan versenkt werden sollten (Hauk, 2018). Vorteile der epikutanen Technik sind die Kosten-Aufwand-Effizienz und die Möglichkeit der Drahtentfernung ohne die Notwendigkeit einer zweiten Anästhesie. Andererseits besteht Besorgnis über höhere Infektionsraten sowie eine Traumatisierung der Kinder aufgrund von außen sichtbaren Drähten (Schneidmueller et al., 2018).

Der Einsatz von Kirschner-Drähten kann bei vielen Frakturen zu guten bis sehr guten funktionellen Ergebnissen führen, sofern er von einer frühfunktionellen Therapie begleitet wird (Ahrberg und Josten, 2007; Hakimi und Windolf, 2009). Deshalb finden Draht- und Cerclagetechniken auch heute noch in zahlreichen Situationen Anwendung.

1.7 Fragestellungen und Ziele

Gerade in orthopädischen und Mund-Kiefer-Gesichts-chirurgischen Bereichen kann es zu ausgeprägten Knochenverlusten kommen, sodass alternative biologische Strukturen zur Verankerung von Bedeutung sein können. Da aber je nach Ausmaß des Traumas oder der notwendigen Resektion teils kein Knochenlager mehr zur Verfügung steht, liegt es nahe, alternative Gewebe zu finden, die eine stabile Retention ermöglichen.

Daher soll in dieser tierexperimentellen Arbeit dem Knorpelgewebe als ein mögliches autogenes Lager für Implantate Aufmerksamkeit geschenkt werden. Untersucht wurden in Hundeb Brustbeinknorpel inserierte Titanimplantate mit definierter Länge und Einheilungszeit

- bei variierten Implantatdurchmessern,
- unterschiedlichen Durchmessern der Vorbohrung (extra drill) und
- Vorbereitung des Implantatbettes mit bzw. ohne Applikation einer Membran.

Dabei wurde mittels micro-computertomographischen und histologischen Untersuchungen den folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Sind μ -Computertomographie und die Histologie geeignete Verfahren, um den Kontakt zwischen Knorpel und Implantatoberfläche darzustellen und zu analysieren?
- Zeigen sich Unterschiede zwischen beiden Methoden?
- Ist Knorpel als körpereigene Struktur zur Insertion von Titanimplantaten geeignet?
- Bestehen Unterschiede in der Einheilung bei verschiedenen Implantatdurchmessern?
- Welchen Einfluss hat der Durchmesser der Vorbohrung vor Implantatinsertion auf die Implantateinheilung?
- Wird die Einheilung des Implantats durch Vorbereitung des Implantatbettes mit einer Membran beeinflusst?
- Kommt es zu einer „Chondrointegration“?

2. Material und Methoden

Um die oben formulierten Fragen beantworten zu können, wurden in Hundebrustbeinknorpel inserierte Dentaurum tioLogic® ST Titanimplantate der Firma Dentaurum Implants GmbH (Ispringen) bei variiertem Implantatdurchmesser, unterschiedlichem Durchmesser der Vorbohrung und Vorbereitung des Implantatbettes mit bzw. ohne Applikation einer Membran untersucht.

Dazu wurden zuerst Knorpelproben mit inserierten Dentaurum tioLogic® ST Titanimplantaten aus einer tierexperimentellen Studie gewonnen. Diese wurden mit einem Röntgen-Micro-CT-Scanner gescannt und die ermittelten Daten anschließend rekonstruiert und ausgewertet. Dazu wurde der Bone-Implant-Contact (BIC) analysiert und errechnet. Dieser entspricht hier dem Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK). Eine Auswahl definierter Proben wurde zusätzlich geröntgt und fotografisch dokumentiert. Mit diesen Proben wurde zusätzlich eine histologische Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss fand ein statistischer Vergleich der beiden eingesetzten Methoden statt. In der nachfolgenden Übersicht (Abb. 2) sind die einzelnen Schritte der Untersuchung, welche sich in experimentelle und analytische Teile gliedern lässt, im zeitlichen Verlauf dargestellt. Eine Geräte- und Materialliste befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

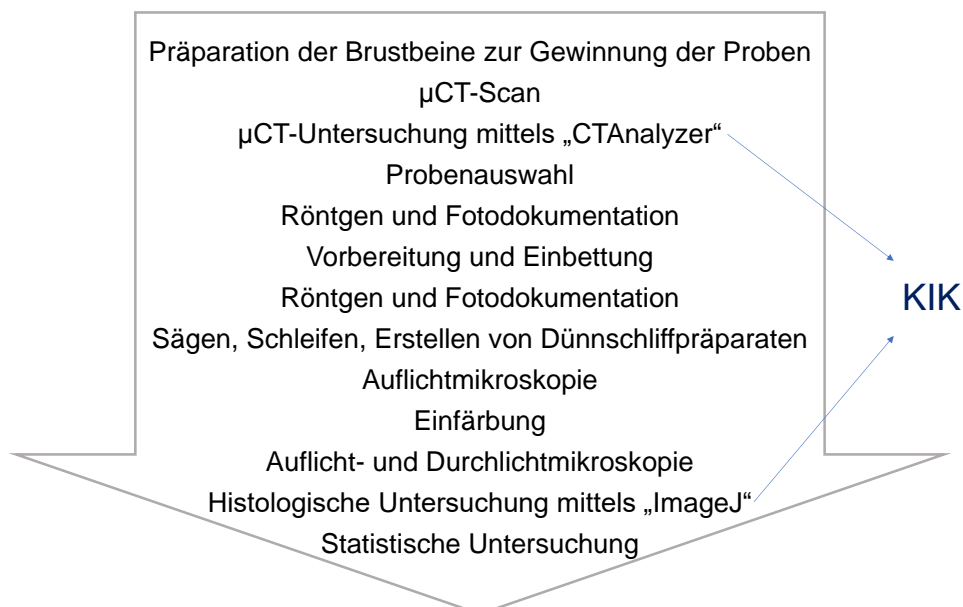


Abb. 2: Zeitlicher Versuchsablauf. Nach Präparation der Brustbeine wurden zur Ermittlung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) radiologische und histologische Untersuchungen durchgeführt. Am Ende folgte eine statistische Auswertung der Methoden.

2.1 Tierexperiment

Fünf einjährige Mongrel-Mischlinge männlichen Geschlechts mit einem Körpergewicht von ca. 25 bis 30 kg und ca. 50 cm Höhe wurden in die tierexperimentelle Studie einbezogen. Diese wurde in Teheran (Iran) von Dr. Reza Bahrami durchgeführt (Animal experimental ethical code number 9636/06/2017). In jedes der Hundeburstenbeine wurden jeweils sechs Dentaurum tioLogic® ST-Titanimplantate in definierter Reihenfolge unter klinischen Bedingungen gemäß Herstellerangaben (siehe Kap. 3.5.3) inseriert (Abb. 3). Die Implantate blieben sechs Monate in situ (Implantationsdatum: 1.3.2017, Euthanasiedatum: 1.9.2017).

2.1.1 Futter und Medikation

Die Tiere wurden täglich alle 24 Stunden mit 350 bis 400 g Trockenfutter Nutri-Pet (21 % crude protein) gefüttert. Zur Analgesie erhielten die Tiere für drei Tage Tramadol (2 mg / kg KG). Außerdem wurden sie antibiotisch mit 500 mg Cefazolin (22 mg / kg KG) versorgt.

2.1.2 Operatives Prozedere

Zehn Minuten präoperativ wurden die Hunde mit einem Kombinationspräparat aus Ketaminhydrochlorid 10 % (5 mg / kg KG) und Diazepam (0,1 mg / kg KG) prämediziert. Intraoperativ erfolgte die Anästhesie mittels Isofluran 2 bis 3 %. Nach Induktion und chirurgischer Anästhesie wurden alle Hunde in stabiler Rückenlage für eine sternale Operation vom Thoraxeinlass bis zum Processus xiphoideus vorbereitet. Der Operationsbereich wurde fünf Minuten mit Betadin 7,5 % und einer Mischung aus Alkohol und Betadin 10 % gesäubert und schließlich mit einem alkoholischen Hautantiseptikum besprüht. In der Mittellinien-Sternum-Region wurde ein 15 cm langer Schnitt gesetzt und das Sternum vollständig freigelegt. Dann erfolgte die Insertion der Dentalimplantate in definierter Reihenfolge, wie in Tabelle 3 aufgeführt. Nach vollständiger Fixierung jedes Implantats wurde der Bereich mit Kochsalzlösung gespült und unter Verwendung von synthetischem, resorbierbarem Vicryl-Nahtmaterial (Nr. 0) in zwei kontinuierlichen Schichten geschlossen. Die Haut wurde mit nicht-resorbierbarer Nylon-Naht (Nr. 0) vernäht, welche zwölf Tage

postoperativ entfernt wurde. Im Anschluss an die Operation wurden die Tiere in hochgradig hygienisierten Einzelboxen (125 x 125 cm) mit weicher Einstreu gehalten und mit täglichen Verbandswechseln für 15 Tage gepflegt.

Die Euthanasie erfolgte sechs Monate nach Implantatinserterion nach Prämedikation mit Ketaminhydrochlorid (5 mg / kg KG) und Acepromizin (0,2 mg / kg KG) mittels intravenöser Infusion von gesättigtem Thiopental-Natrium 20 %.

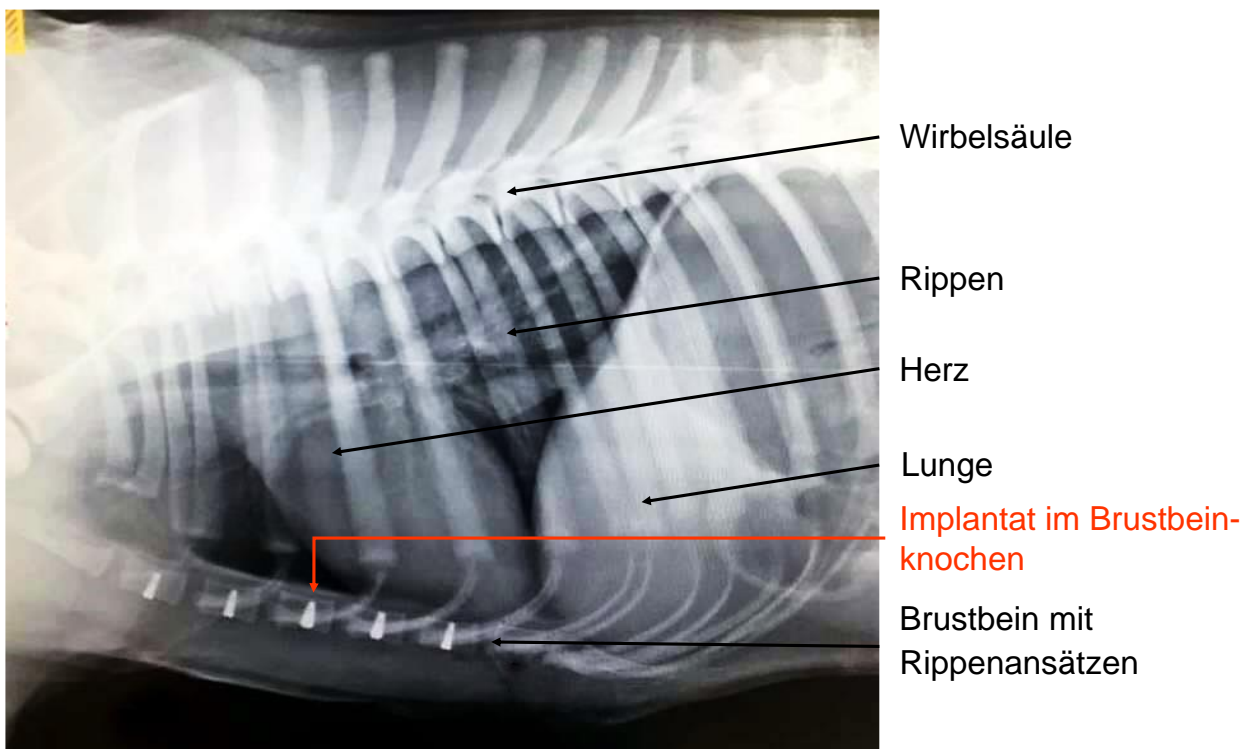


Abb. 3: Laterale Röntgenaufnahme des Thorax eines in einer parallelen Studie eingeschlossenen Versuchstiers. Das Röntgenbild zeigt in Brustbeinknochen inserierte Implantate in situ während der Einheilphase. Mit Pfeilen gekennzeichnet sind prägnante anatomische Strukturen, wie die Wirbelsäule und die Rippen, welche als röntgenologische Verschattungen sichtbar sind. Mit Pfeilen beschriftet sind außerdem organische Strukturen wie Herz und Lunge. Die Implantate, welche als starke röntgenologische Verschattungen erscheinen. Die Implantate sind zentral im Brustbeinknochen inseriert und als röntgenologische Verschattungen sichtbar (Röntgenbild zur Verfügung gestellt von Dr. Reza Bahrami, 2017).

2.2 Knorpelmodell

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Implantate zentral zwischen die Brustbeinknochenanteile der Hunde inmitten der knorpeligen Synchronosen inseriert (Abb. 4).

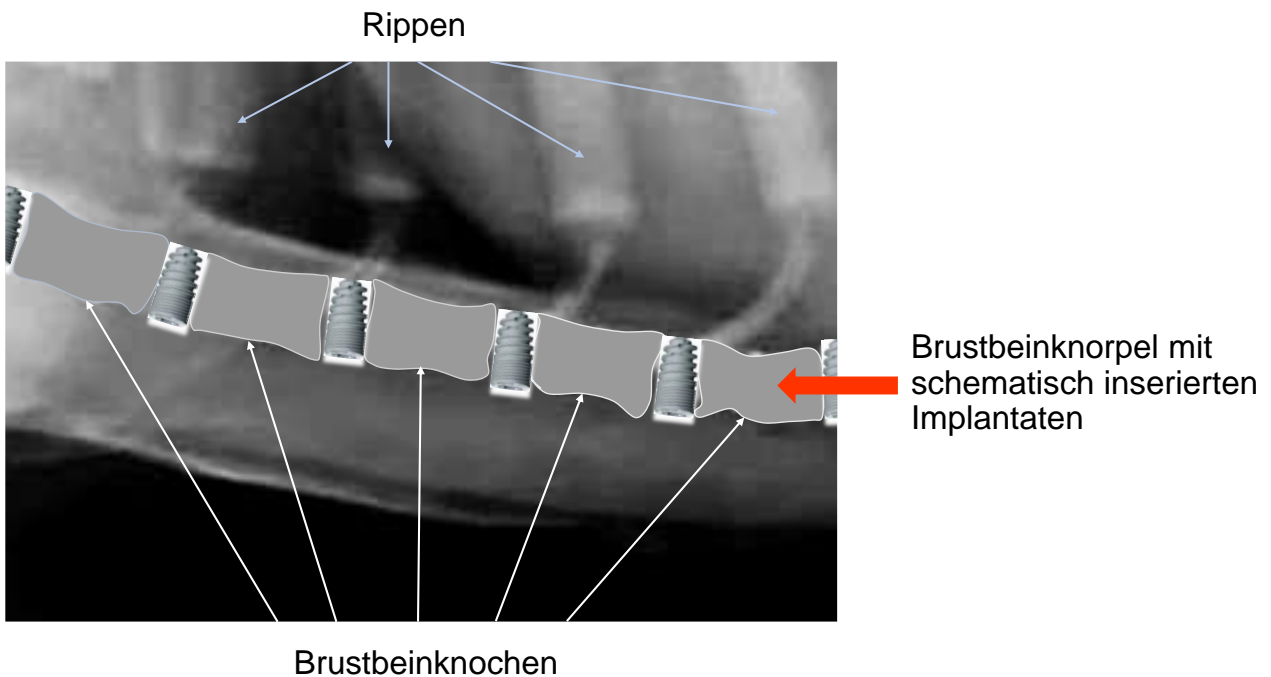


Abb. 4: Schemazeichnung des Brustbeins mit Implantaten im Knorpel in situ. Der rote Pfeil soll schematisch die Lage der inserierten Implantate darstellen. Inmitten der hier grau dargestellten Brustbeinknochenanteile (weiße Pfeile) liegen die knorpeligen Synchondrosen, in welche die Implantate inseriert wurden. Außerdem sind Rippenstrukturen sichtbar (hellblaue Pfeile).

Die Brustbeine wurden bei -18 °C eingefroren gelagert, aufgetaut und in Formalin 4 % getränkt und bei $+5\text{ °C}$ gekühlt aufbewahrt. Dann folgte das Heraussägen der Proben aus dem vorliegenden Präparat mittels handelsüblicher Sägen und Skalpell (Abb. 5).

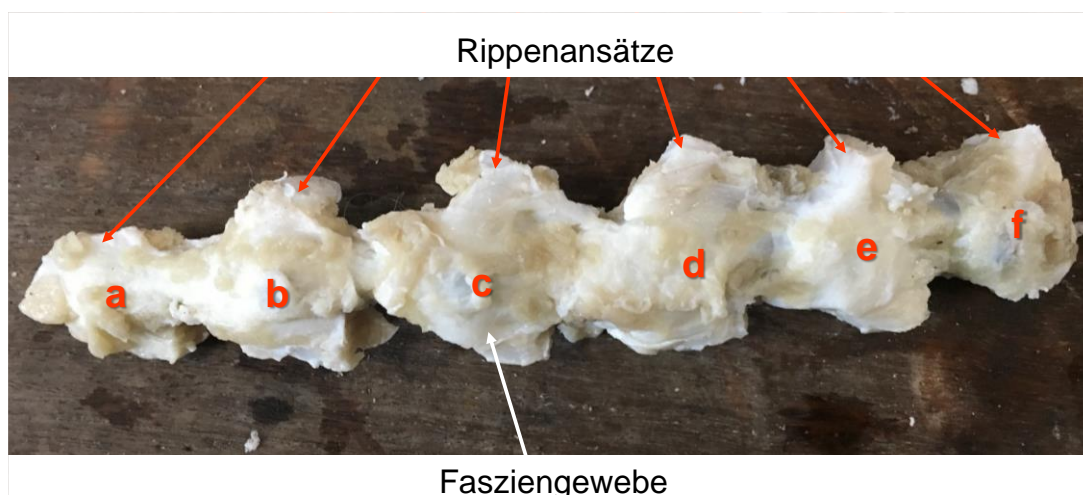


Abb. 5: Präparat Hundebestbein. Unter der Faszie (weißer Pfeil) lassen sich die Köpfe der inserierten Implantate erahnen (Positionen a bis f). Zu sehen sind die Rippenansätze (rote Pfeile) und Reste der Zwischenrippenmuskulatur.

2.3 Gewinnung der Proben

Im Abstand von 3 mm um den Implantatkopf wurden quaderförmige Proben aus dem Brustbeinpräparat gesägt. Dabei sollte das Implantat möglichst zentral platziert sein. Durch die anatomische Nähe zum Brustbeinknochen wurde dieser teilweise neben dem Knorpel tangiert (Abb. 6). Während der experimentellen Durchführung wurden diese Proben vorerst zum Schutz vor Austrocknung in Kunststoffröhrchen mit Formalin 4 % gekühlt gelagert. Später wurden 13 ausgewählte Proben für weitere experimentelle Schritte in Technovit®-Kunststoff eingebettet (siehe Kap. 3.6.4).

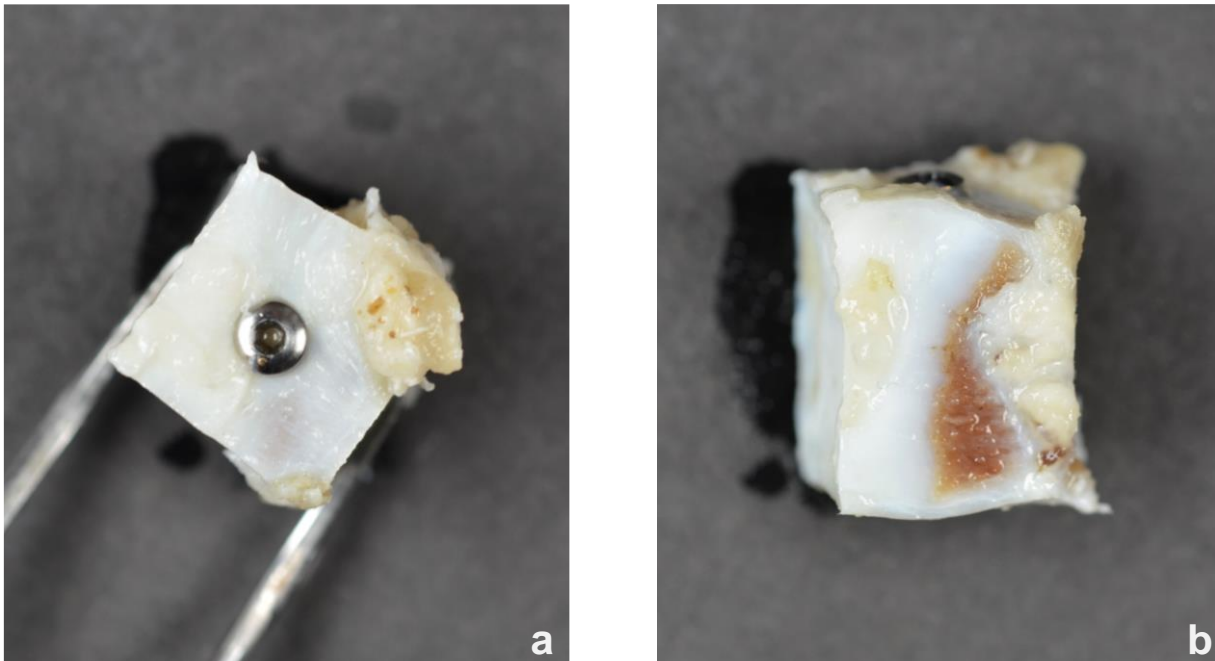


Abb. 6: Probenquader in der Aufsichts- und Übersichtsperspektive. a) Das tioLogic® ST Implantat ist in der Aufsicht zentral im Knorpel platziert. b) Das tioLogic® ST Implantat ist in der lateralen Übersicht axial mittig getroffen. Neben Knorpelanteilen wurden teils Knochen- und Muskelstrukturen des Brustbeins tangiert.

Aus den fünf Brustbeinen konnten insgesamt 26 Proben gewonnen werden. Die Brustbeine wurden in einer willkürlichen Reihenfolge numerisch (1 bis 5) geordnet. Teilweise waren die Brustbeine nicht vollständig an allen Positionen bestückt. An Position d war ein Verlust und an Position f waren drei Verluste zu dokumentieren. Zusätzlich zu den 26 Proben, welche in Tabelle 2 aufgelistet sind, existierte eine Vergleichsprobe mit Knorpel und Knochen ohne inseriertes Implantat.

Tab. 2: Vorhandene Proben. Anhand der fünf Brustbeinpräparate konnten 26 Proben erstellt werden. Bei vier Proben war ein Verlust zu verzeichnen, die mit einem roten Kreuz gekennzeichnet sind.

Position	Brustbein 1	Brustbein 2	Brustbein 3	Brustbein 4	Brustbein 5
a	✓	✓	✓	✓	✓
b	✓	✓	✓	✓	✓
c	✓	✓	✓	✓	✓
d	✓	✓	✗	✓	✓
e	✓	✓	✓	✓	✓
f	✓	✗	✗	✗	✓

2.4 Operationsprotokoll

Es wurden Implantate unterschiedlichen Durchmessers verwendet. Die Insertion der sechs Implantate wurde pro Brustbein an definierten Positionen durchgeführt (a bis f). An den Positionen a, b, c und e wurden Standard-Implantate mit 4,2 mm Implantatdurchmesser verwendet. An Position d wurde ein Implantat mit vergrößertem 5,5 mm Implantatdurchmesser und an Position f ein durchmesserreduziertes 3,3 mm-Implantat inseriert. Bei Einhaltung des unten beschriebenen Bohrprotokolls zur Aufbereitung des Implantatbettes (siehe Kap. 3.5.3) wurden teilweise Modifikationen durchgeführt, um einen Vergleich unterschiedlicher Präparationsmodi anzustreben.

An Position a wurde in die Insertionsstelle eine CenoMembrane[®] des Herstellers Tissue Regeneration Corporation (Teheran, Iran) appliziert. Bei den Positionen b bis f wurde das Implantatbett ohne Membran vorbereitet. Nachdem mit dem Markierungsbohrer die Insertionsstelle markiert wurde, bereitete man an allen Positionen a bis f mit einem Tiefenbohrer und mit dem Stufensenker bis zur Insertionstiefe von 11 mm auf. Bei der Weitung wurde der Aufweiter an Position a und b bewusst einen Durchmesser größer gewählt als das genormte Protokoll vorsieht, um eine Überpräparation zu simulieren (in dieser Arbeit als extra Bohrung / extra drill bezeichnet).

Eine Übersicht der differenzierten Implantatdurchmesser und Präparationsmodi mit ihrer Position im Brustbein ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Implantatposition im Brustbeinpräparat und zugehöriges Operationsprotokoll. Neben dem Implantatdurchmesser (S, M, L) wurde auch die Vorbohrung und die Vorbereitung des Implantatbettes mit oder ohne Applikation einer Membran variiert.

Implantatposition im Brustbein	Implantatdurchmesser [mm]	Vorbohrung (extra drill)	Membran
A	4,2 (M)	zu groß gebohrt	ja
B	4,2 (M)	zu groß gebohrt	nein
C	4,2 (M)	normal gebohrt	nein
D	5,5 (L)	normal gebohrt	nein
E	4,2 (M)	normal gebohrt	nein
F	3,3 (S)	normal gebohrt	nein

2.5 Implantat und Membran

2.5.1 Dentaurum tioLogic® ST

Das tioLogic® ST Implantatsystem der Firma Dentaurum (Ispringen, Deutschland) ist ein zweiteiliges Implantatsystem. Dieses ist designtechnisch und oberflächenmorphologisch durch verschiedene Eigenschaften gekennzeichnet (Abb. 7). Das zylindrisch-konische Implantatdesign ist wurzelanalog zum natürlichen Zahn gestaltet. Diese Außengeometrie des tioLogic® ST Implantates schafft laut biomechanischen Untersuchungen eine gleichmäßige Spannungsverteilung und physiologische Kraftverhältnisse im umliegenden Alveolarknochen (Hasan et al., 2012; Rahimi et al., 2006).

Die Abrundung des Apex wirkt präventiv der Verletzung anatomischer Strukturen entgegen. Die Gewindegestaltung ist kreisförmig feiner und damit auf die Kortikalis abgestimmt. Bei einer Steigung von 1,3 mm nach apikal wird das Gewinde gröber, was in der Spongiosa eine hohe Primärstabilität gewährleistet. Die selbstschneidende Gewindegometrie soll eine schnelle und atraumatische Insertion des Implantats ermöglichen. Spannungs- oder Verzerrungsspitzen, welche einen Knochenabbau bewirken könnten, werden durch diese Gewindegestaltung reduziert (Hasan et al., 2012; Rahimi et al., 2006).

Die Implantatschulter berücksichtigt mit einer zervikalen Phase von 0,3 mm und integriertem Platform-Switching den Erhalt der biologischen Breite (Dentaurum tioLogic, 2020). Das Platform-Switching beruht auf dem Prinzip, dass das Abutment im Verhältnis zum inserierten Implantat durchmesserreduziert ist. Diese Gestaltungsform zeigte sich in zahlreichen Studien als vorteilhaft, weil krestaler Knochen vermehrt erhalten blieb und Spannungsspitzen reduziert werden konnten (Chang et al., 2010; Ferraz et al., 2012; Tabata et al., 2011).

Die Implantatoberfläche ist mit einer CBS-Oberflächentechnologie vorbehandelt. Das gestrahlte und doppelt geätzte Mikrodesign vergrößert die Anlagerungsfläche für Knochengewebe um ein Vielfaches (Hotz, 1991).

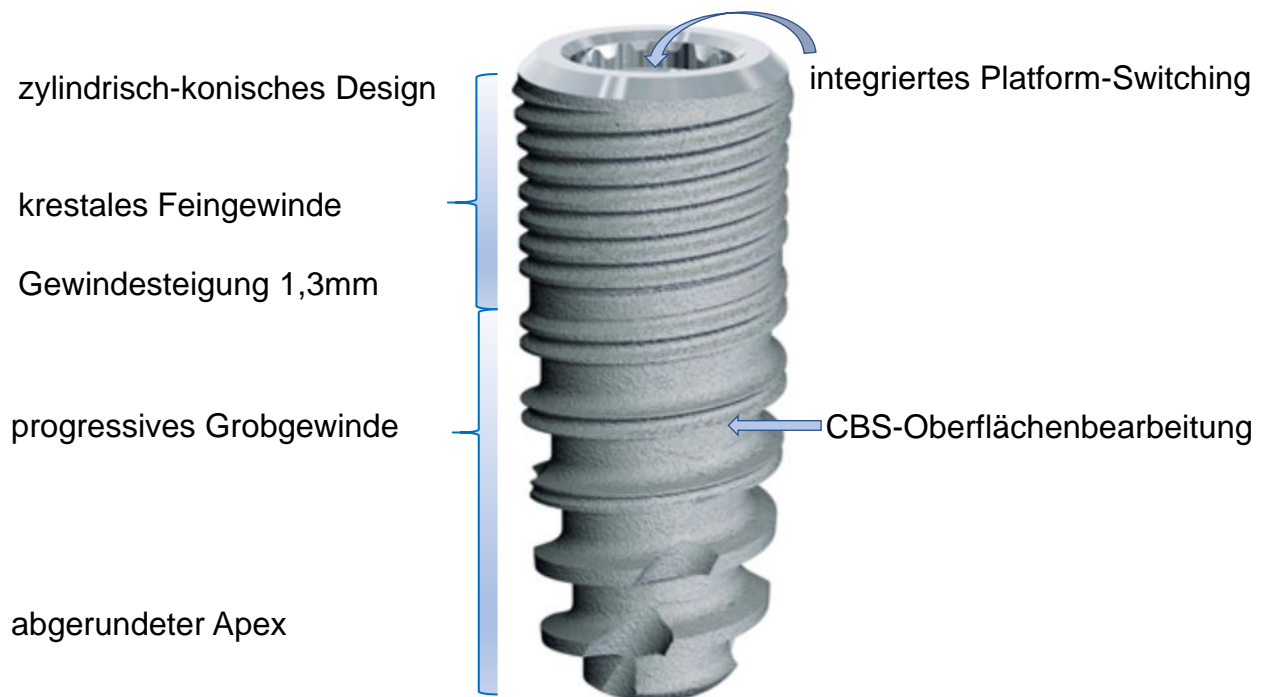


Abb. 7: Implantatdesign und Eigenschaften des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (mod. nach Dentaurum tioLogic, 2020). Dieses ist wurzelanalog zylindrisch-konisch gestaltet. Das zweiteilige Implantatsystem zeigt krestal ein Feingewinde, während Richtung apikal das Gewinde progressiv größer wird. Apikal ist das Implantat abgerundet Die Oberfläche ist mittels CBS-Technik bearbeitet.

2.5.2 Größenkonzept

Das Dentaurum tioLogic® ST Implantatsystem zeichnet sich durch ein definiertes S-, M-, L-Größenkonzept aus. Dieses umfasst ein Farbkonzept (braun, gelb, rot, blau, grün) für fünf verschiedene Durchmesser (3,3 mm/ 3,7 mm/ 4,2 mm/ 4,8 mm/ 5,5 mm) in je fünf verschiedenen Implantatlängen (7 mm/ 9 mm/ 11 mm/ 13 mm/ 15 mm) (Dentaurum tioLogic® Produktkatalog Nr. 13).

2.5.3 Aufbereitung des Implantatbettes

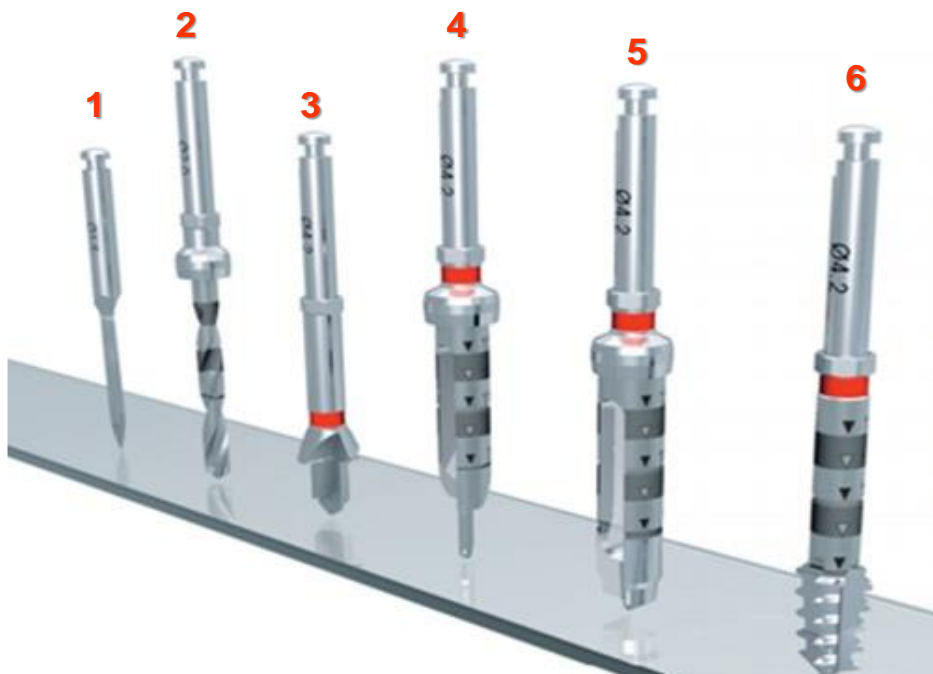


Abb. 8: Ablauf der Implantatbettaufbereitung und zu verwendendes Instrumentarium (mod. nach Dentaurum tioLogic®, 2020). Markierungsbohrer (1), Tiefenbohrer (2), Planfräser (3), Stufensenker (4), Aufweiter (5), Gewindeschneider (6).

Vor der Insertion der Implantate erfolgt die Aufbereitung des Implantatbettes mit aufeinander abgestimmten Instrumenten. Als Erstes wird mit dem Markierungsbohrer eine Körnung gesetzt und die Insertionsstelle markiert (Abb. 8/1). Dann wird die definitive Richtung und Tiefe des Implantatbettes anhand entsprechender Tiefenmarkierungen mit einem Tiefenbohrer aufbereitet. Dabei wird gleichzeitig durchmesserunabhängig die Insertionstiefe definiert (Abb. 8/2). Nun erfolgt das Einebnen des umliegenden Hartgewebes mittels eines

vierschneidigen durchmesser-orientierten Planfräsers (Abb. 8/3). So wird der Knochen bzw. Knorpel auf die nachfolgende Stufensenkung vorbereitet. Mit dem Stufensenker wird das Implantatbett gemäß des geplanten Implantatdurchmessers geweitet und die Implantatlänge mithilfe der Tiefenmarkierungen endgültig festgelegt (Abb. 8/4). Alle Stufensenker besitzen einen speziellen Hohlraum zum Sammeln von Knochenspänen. Zur Vorbereitung des Implantatbettes auf den Implantatdurchmesser wird der Aufweiter verwendet (Abb. 8/5). Zuletzt komplettiert der Gewindeschneider (Abb. 8/6) die Aufbereitung des Implantatbettes und das Implantat wird inseriert (Dentaurum tioLogic[®], 2020).

2.5.4 CenoMembrane[®]

Bei der CenoMembrane[®] des Herstellers Tissue Regeneration Corporation (Teheran, Iran) handelt es sich um eine resorbierbare Membran (siehe Kap. 1.5). Sie ist eine azelluläre Matrix, die von dermalen Membran, Fascia Lata oder Perikardmembran stammt. Ihre Resorptionszeit liegt bei zwei bis drei Monaten. Erhältlich ist die Membran in diversen Größen und den Dicken 0,6 mm, 0,9 mm und 1,4 mm. In dieser Arbeit wurde die Fascia Lata-Membran in einer Größe von 10 mm x 10 mm und einer Dicke von 0,6 - 0,9 mm verwendet. In der Praxis findet die CenoMembrane[®] zur Wurzelabdeckung im Rahmen der GTR, in der parodontalen Chirurgie und bei Weichgewebs- und Gingivaaugmentationen Verwendung. Auch wird die Membran bei der GBR im Rahmen knöcherner Augmentation bei Implantationen eingesetzt (Tissue Regeneration Corporation, 2020).

2.6 Versuchsaufbau und -ablauf

Die Untersuchung lässt sich in zwei Hauptteile gliedern.

Im ersten experimentellen Teil wurden alle vorhandenen 26 Proben (Tab. 2) mittels μ CT im Skyscan 1174[™] Röntgen-Micro-CT-Scanner der Firma Bruker (Ispringen, Deutschland) gescannt (siehe Kap. 3.6.1) und Knorpel-, Knochen- und Implantatanteile der Schnittbilder mit dem Programm „NRecon“ (Version: 1.6.1.5) der Firma Bruker (Billerica, USA) rekonstruiert. Mittels „Data Viewer“ (Version: 1.5.6) und „CT-Analyzer“ Software (Version: 1.17.7.2 +) der Firma Bruker (Billerica, USA) wurde der Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) analysiert und errechnet.

Dann folgte eine Auswahl 13 definierter Proben (siehe Kap. 3.6.2), mit welchen ein zweiter experimenteller Teil durchgeführt wurde. Diese wurden in orthogonaler und exzentrischer Richtung geröntgt (siehe Kap. 3.6.3) und fotografisch dokumentiert. Zur detaillierteren Ergebnisfindung wurde eine histologische Untersuchung der Proben durchgeführt. Zur Vorbereitung des histologischen Schnittverfahrens folgte die Einbettung in Technovit®-Kunststoff (siehe Kap. 3.6.4). Die eingebetteten Proben wurden erneut fotografisch dokumentiert und in zwei Ebenen in orthogonaler und exzentrischer Richtung zur Bestimmung der Schnittachse geröntgt (siehe Kap. 3.6.3).

Anhand dessen wurde die axiale Ebene als Schnitttrichtung festgelegt. Die Kunststoffblöcke wurden einmal axial durch das Implantatzentrum gesägt und beschliffen. Im Auflichtmikroskop „Stereo Wild“ der Firma Wild Heerbrugg (Heerbrugg, Deutschland) wurde eine Übersichtsaufnahme der Proben angefertigt. Letztlich folgte die Herstellung von Dünnschliffpräparaten (siehe Kap. 3.6.5). Diese wurden mit Toluidinblau eingefärbt (siehe Kap. 3.6.7). Die fertiggestellten Präparate wurden dann zur Übersicht mit dem Auflichtmikroskop „Stereo Wild“ der Firma Wild Heerbrugg (Heerbrugg, Deutschland) festgehalten (siehe Kap. 3.6.6) und mittels Durchlichtmikroskopie im „Dialux 20“ der Firma Leica (Wetzlar, Deutschland) analysiert und bewertet (siehe Kap. 3.6.8). Im Anschluss wurden die histologischen Aufnahmen mit „ImageJ“ (Version: 1.53 c, für Windows mit Java 1.8.0_172) der Firma Fiji (Bethesda, USA) untersucht und bewertet (siehe Kap. 3.6.9). Zuletzt erfolgte eine statistische Untersuchung der unterschiedlichen Implantatdurchmesser und Präparationsmodi sowie der beiden Methoden untereinander mit „PlotIT for Windows“ (3.20i) der Firma Scientific Programming Enterprises (Haslett, USA) (siehe Kap. 3.6.10). Eine Auflistung aller Geräte und Materialien findet sich im Anhang dieser Arbeit.

2.6.1 Micro-Computertomographie (μ CT)

Alle 26 Proben wurden für die μ CT verwendet. Die präparierten Knorpelprobenquader (siehe Kap. 3.3) wurden mit einer Pinzette zentral in zylinderförmige Kunststoffröhrchen mit einem Durchmesser von 20 mm eingebracht. Diese Röhrchen wurden mit 4 %-igen Formaldehyd gefüllt. Damit der Röntgenstrahl möglichst axial durchstrahlen konnte, wurden die Proben mit Styropor ummantelt fixiert. Das Probenröhrchen wurde senkrecht

ausgerichtet und auf dem Messteller mit Honigum® light body, einem dünnfließenden Silikon der Firma DMG (Hamburg, Deutschland), fixiert.

Für die Durchleuchtung der Proben wurde der Röntgen-Mikro-CT-Scanner Skyscan 1174™ der Firma Bruker (Ispringen, Deutschland) genutzt. Dieser ist ein kompaktes Tischgerät mit Steuer- und Auswertecomputer. Mittels Kegelstrahl können damit Objekte röntgentechnisch erfasst werden, sodass sowohl biologische Hart- und Weichgewebe als auch Implantate mit kleinen Durchmessern gemessen und analysiert werden können. Die Messung fand ohne Filter, bei einer Spannung von 50 kV, einer Pixelgröße von 16,10 µm, Rotationsschritten von 0, 250° und einer Scan-Rotation von 360° statt.

Anschließend wurden die Messdaten mittels des Rekonstruktionsprogramms „NRecon“ (Version: 1.6.1.5) der Firma Bruker (Billerica, USA) dreidimensional rekonstruiert. Dabei waren die auf den Knorpelkontrast abgestimmten Einstellungen für das Smoothing = 0, für die Ring-Artefakt-Korrektur = 8 und für die Strahlhärtungskorrektur (beam hardening correction) = 38 %.

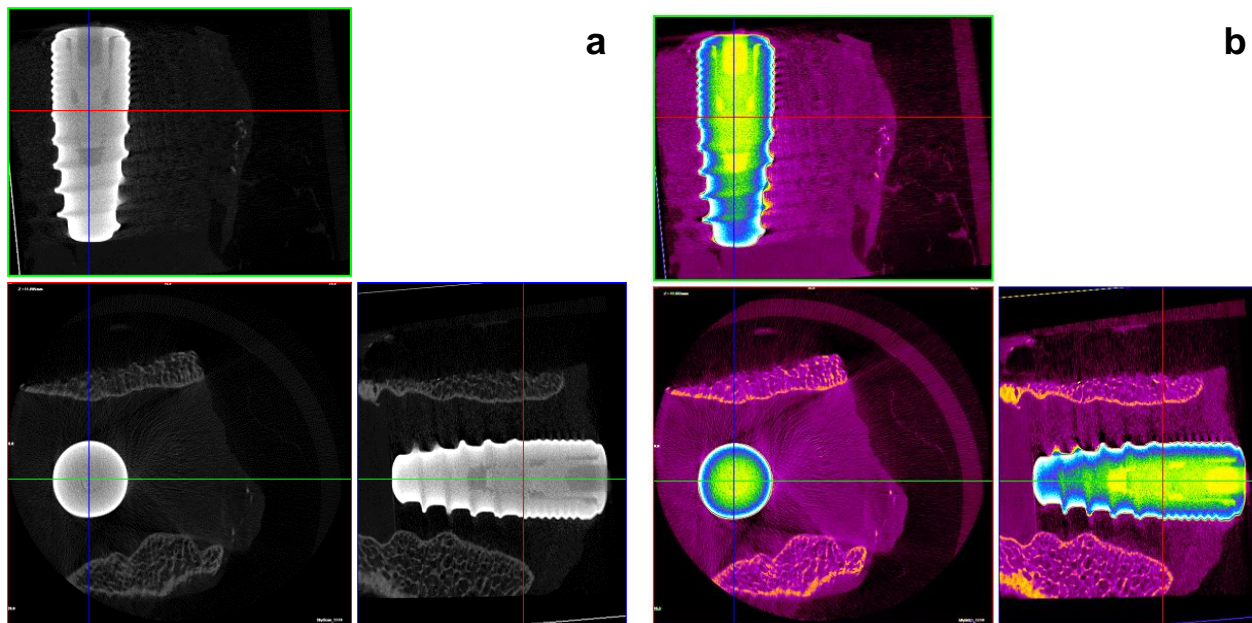


Abb. 9: Dreidimensionale Ansicht des Dentaurum tioLogic® ST Implantates im „Data Viewer“ zur Bestimmung des VOI in den drei Raumebenen. a) In Original ohne Farbfilter; b) Mit Farbfilter (Color 2). Nach Rotation des Datensatzes anhand der drei Ebenen wurde das VOI (Volume of Interest) festgelegt und in trans-axialer (X-Y) Richtung gespeichert, sodass ausschließlich Implantat und Knorpel ausgewählt wurden. Das kontrastreiche Implantat hebt sich deutlich von den umgebenden Knorpelbereichen ab. Außerdem sieht man auch Knochenanteile, welche hier durch ihre trabekulären Strukturen deutlich vom Knorpel zu unterscheiden sind.

Mit dem Programm „DataViewer“ (Version: 1.5.6) der Firma Bruker (Billerica, USA) konnten die Daten dreidimensional betrachtet werden (Abb. 9). Nach Rotation des Datensatzes anhand der drei Ebenen wurde das VOI (Volume of Interest) festgelegt und in transaxialer (X-Y) Richtung gespeichert, sodass ausschließlich Implantat und Knorpel ausgewählt wurden. Dabei wurden insgesamt vier Messungen für die Implantatabschnitte gemacht. Neben einer Messung des Gesamtimplantates, wurden drei Abschnittsmessungen durchgeführt für die Abschnitte koronal/ mittig/ apikal:

- Gesamt: (slice = 775 Linien)
 - o 1 Voxel oberhalb des Einheilkäppchens bis 2 Voxel unterhalb des Apex
- Koronal / Implantathals: (slice = 275 Linien \cong 4,4 mm)
 - o 1 Voxel oberhalb des Einheilkäppchens bis zum Ende des feingewindigen Implantatanteils
- Mittig / Implantatmitte: (slice = 375 Linien \cong 6 mm)
 - o ausschließlich grobgewindiger Implantatanteil
- Apikal / Implantatende: (slice = 125 Linien \cong 2 mm)
 - o bis 2 Voxel unterhalb des Apex

Das ausgewählte VOI wurde mit dem Analyseprogramm „CTAnalyser“ (CTAn) (Version: 1.17.7.2 +) der Firma Bruker (Billerica, USA) weiterverarbeitet und ausgewertet. Zur dreidimensionalen, peri-implantären Analyse wurde das Implantat zuerst vertikal in drei Abschnitte geteilt und damit die ROI (Region of Interest) fokussiert. Dann wurden binär die Schwellenwerte („global threshold“) für das Titanimplantat (90 bis 255) und den Knorpel (18 bis 90) selektiert. Es folgte eine definierte Abfolge an Verarbeitungsschritten zur Ermittlung des KIKs [%], hier dem Knorpel-Implantat-Kontakt entsprechend: custom processing: internal \rightarrow thresholding \rightarrow despeckle: „remove pores“ \rightarrow morphological operations: „dilate“ in 2D/ „round radius = 10“ \rightarrow bitwise operations: „ROI – copy image“ \rightarrow reload: „image“ \rightarrow thresholding (Knorpel = 18-255) \rightarrow 2D analysis.

Für die ermittelten KIK-Werte wurde sowohl eine Gesamtauswertung, als auch eine abschnittsweise (koronale, mittige, apikale) Auswertung verfasst (siehe Kap.4.1).

2.6.2 Probenauswahl für die Histologie

Die histologischen Untersuchungen wurden als weitere experimentelle Abschnitte ausschließlich mit den Proben der Brustbeine 1 und 5 (1 a bis f, 5 a bis f) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Vergleichsprobe mit Knorpel und Knochen ohne inseriertes Implantat (Leerprobe) histologisch untersucht. Die Eigenschaften der 13 Proben sind in Tabelle 4 veranschaulicht.

Tab. 4: Übersicht der Probenauswahl mit zugehörigen Implantatdurchmessern und Präparationsmodi. Für die histologische Untersuchung wurden 13 Proben verwendet, darunter Variationen von Implantatdurchmessern, Vorbohrungen und Vorbereitung des Implantatbettes mit bzw. ohne Membran.

Probe	Präparat	Position	Implantat- durchmesser [mm]	Implantat- Länge [mm]	Vorbohrung (extra drill)	Membran
1	Brustbein 1	a	4,2 M	11	zu groß	ja
2	Brustbein 1	b	4,2 M	11	zu groß	nein
3	Brustbein 1	c	4,2 M	11	normal	nein
4	Brustbein 1	d	5,5 L	11	normal	nein
5	Brustbein 1	e	4,2 M	11	normal	nein
6	Brustbein 1	f	3,3 S	11	normal	nein
7	Brustbein 5	a	4,2 M	11	zu groß	ja
8	Brustbein 5	b	4,2 M	11	zu groß	nein
9	Brustbein 5	c	4,2 M	11	normal	nein
10	Brustbein 5	d	5,5 L	11	normal	nein
11	Brustbein 5	e	4,2 M	11	normal	nein
12	Brustbein 5	f	3,3 S	11	normal	nein
13	Knorpel & Knochen	-	-	-	-	-

2.6.3 Röntgen und Fotodokumentation

Die Probenauswahl (Tab. 4) wurde jeweils vor und nach der Einbettung (siehe Kap. 3.6.4) in zwei Ebenen geröntgt. Dazu wurde eine Röntgenröhre mit Langtubus verwendet. Die gewählte Einstellung war eine Belichtungszeit von 0,1 Sekunden bei 60kV, 5 mA, kleine Person. Die Proben wurden in orthograder Richtung (Aufnahme numerisch von 1 bis 13 bezeichnet) und exzentrischer Richtung (Aufnahme numerisch von 1x bis 13x bezeichnet) auf Zahnfilmen der Größe 3 cm x 4 cm abgebildet.

Auf den Aufnahmen lässt sich optisch erkennen, um welchen Durchmesser (S, M, L) es sich bei der jeweiligen Probe handelt (Abb. 10). Mithilfe der Röntgenaufnahmen wurde die Schnittachse in axial-mittiger Ausrichtung festgelegt (siehe Kap. 3.6.5). Die Entwicklung der gefertigten Zahnfilmaufnahmen erfolgte eigenhändig in der Röntgenabteilung der Universitätszahnklinik Bonn. Zur Digitalisierung wurden alle Röntgenaufnahmen eingescannt. Zusätzlich wurde die Probenauswahl jeweils vor und nach der Einbettung in allen Ebenen fotografisch dokumentiert.

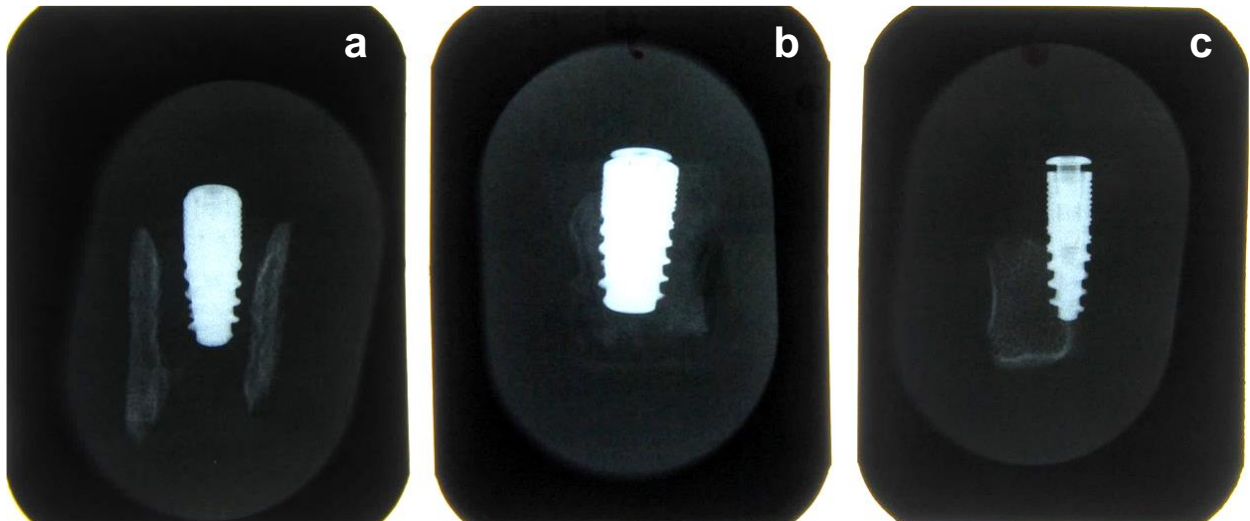


Abb. 10: Röntgenaufnahmen der drei verschiedenen Implantatdurchmesser. Die Implantate sind jeweils als röntgendichte Verschattung sichtbar. a) Dentaurum tioLogic® ST Standard-Implantat mittleren Durchmessers von 4,2 mm (M); b) Durchmesser-vergrößertes Dentaurum tioLogic® ST Implantat mit 5,5 mm Durchmesser (L); c) Durchmesser-reduziertes Dentaurum tioLogic® ST Implantat mit 3,3 mm Durchmesser (S). Auf den abgebildeten Röntgenaufnahmen sind die Knochenstrukturen als röntgenologische Verschattung erkennbar. Der Knorpel erscheint weniger röntgendicht.

2.6.4 Vorbereitung und Einbettung der Proben

Die 13 Proben wurden in 4 %-iges Formaldehyd überführt, für die aufsteigende Alkoholreihe gewässert und in 70 %-igen Alkohol überführt. Die Entwässerung erfolgte bei Raumtemperatur und rotierend bewegt auf einem Schüttler. Entlang der aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Proben im Abstand von jeweils zwei Wochen in 90 %-igen Alkohol, in 96 %-igen Alkohol in 100 %-igen Alkohol überführt. Nach weiteren zwei Wochen wurde zum zweiten Mal 100%-iger Alkohol angewandt. Daraufhin folgte in zweiwöchigem Abstand die T1-Infiltration unter Vakuum sowie die T2-Infiltration. Zuletzt wurden die Proben schlussendlich in Technovit®-Kunststoff eingebettet (Abb. 11).

Zu erwähnen ist hier, dass die Präparate teilweise nachbearbeitet und nachgebettet werden mussten, da sie für die Einbettungsformen zu groß waren oder es zu Lufteinschlüssen gekommen war. Die entstandenen Lufteinschlüsse wurden dankenswerterweise durch Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Frentzen mit einem Diamantbohrer mittels Winkelstück eröffnet und für das Einbettmedium zugänglich gemacht. Anschließend wurden die Präparate nachgebettet, sodass Trocknungs- und Nässeartefakte vermieden werden konnten.

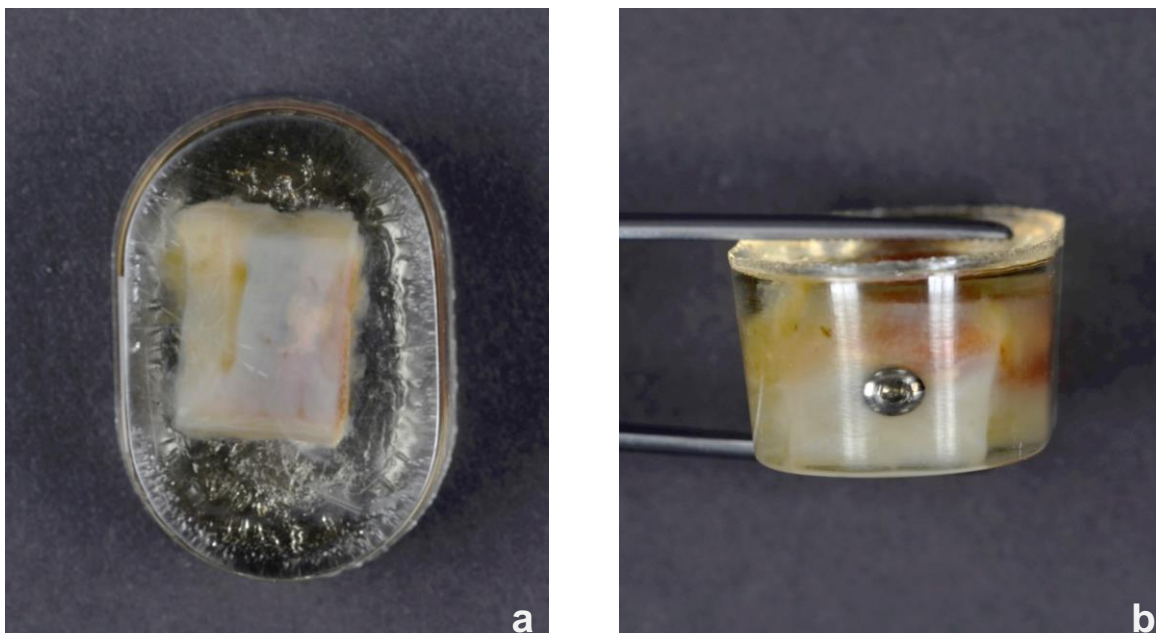


Abb. 11: Beispiel für ein eingebettetes Präparat. a) Übersichtsperspektive; b) Aufsichtsperspektive. Nach Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Proben in transparenten Technovit®-Kunststoff eingebettet.

2.6.5 Sägen, Schleifen und Erstellung von Dünnschliffen

Beim Sägen und Schleifen sollten die Präparate in der zuvor bestimmten axial-mittigen Ausrichtung getroffen werden. Dabei wurde festgestellt, dass sich die Implantate mit einem Sägeblatt von 0,2 mm Dicke, einem Gewicht von 46 g und bei einer Geschwindigkeit von 0 gut sägen ließen. Nach Austestung wurden die Implantate je fünf Minuten mit ISO 1200er Schleifpapier geschliffen und mit ISO 4000er Papier poliert.

Erwähnung finden soll hier, dass die Präparate 3 und 10 nachgebessert werden mussten, da hier die Achse nicht mittig getroffen war. Präparat 3 wurde dafür aufgeklebt, eine dickere Scheibe abgetrennt und anschließend geschliffen und poliert. Bei Präparat 10 wurde die Gegenseite nochmals getrimmt bis dieses planparallel war.

2.6.6 Auflichtmikroskopie

Die geschliffene Seite wurde anschließend mit dem „Stereo Wild“-Auflichtmikroskop der Firma Wild Heerbrugg (Heerbrugg, Deutschland) bei 6-facher Vergrößerung fotografiert. Der Maßstab wurde vor Versuchsbeginn und nach Versuchsende überprüft. Alle Präparate wurden mit der gleichen Einstellung fotografiert. Für die Aufnahmen wurde die Leica DFC 420C Kamera der Firma Leica (Wetzlar, Deutschland) verwendet.

2.6.7 Einfärbung

Danach folgte die Anfertigung von Dünnschliffpräparaten. Diese wurden mittels Toluidinfärbung nach Donath eingefärbt. Dazu wurden die Dünnschliffpräparate für 15 Minuten in 30 %-iges H₂O₂ eingelegt und anschließend für ein bis zwei Stunden unter fließendem Leitungswasser gewässert. Nach Abtupfen mit einem weichen Tuch wurden die Präparate in Toluidinblau-Färbelösung für zwei Stunden auf dem Schüttler eingefärbt. Nach einer kurzen Wässerung unter fließendem Leitungswasser folgte schließlich die Trocknung der Präparate und deren Fertigstellung (Abb. 12).

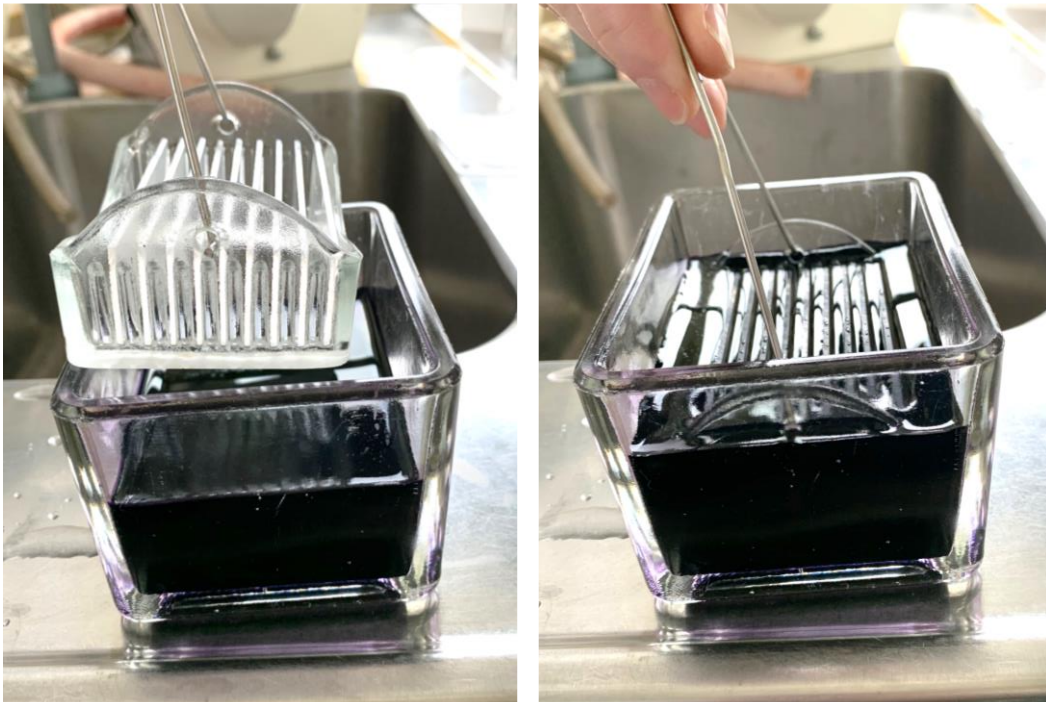


Abb. 12: Toluidinblau-Färbung nach Donath. Nach Einlegen der Präparate für 15 Minuten in 30 %-iges H_2O_2 , erfolgte die intensive Bewässerung unter fließendem Leitungswasser für eine Dauer von zwei Stunden. Dann fand die Einfärbung der Präparate in Toluidinblau-Färbelösung für zwei Stunden mit anschließender Trocknung statt.

2.6.8 Auflicht- und Durchlichtmikroskopie

Die eingefärbten Dünnschliffpräparate wurden nochmals zur Übersicht und Vergleichbarkeit mit dem „Stereo Wild“-Mikroskop der Firma Wild Heerbrugg (Heerbrugg, Deutschland) bei 6-facher Vergrößerung mittels Auflichtes fotografiert. Anschließend wurden alle 13 Präparate mittels Durchlicht mit dem „Dialux 20“-Mikroskop der Firma Leica (Wetzlar, Deutschland) bei 16-facher Vergrößerung mit einem Maßstab von 2 mm fotografiert und mikroskopiert. Dazu wurde die „LAS Core“ (Leica Application Suite) Software (Version: V3.8) der Firma Leica (Wetzlar, Deutschland) verwendet. Beim Mikroskopieren wurde das jeweilige Präparat unter 16-facher Vergrößerung in sieben Abschnitte aufgeteilt (Abb. 13). Für Detailaufnahmen bei 100-facher Vergrößerung wurde jedes Präparat in zehn Abschnitte unterteilt und mikroskopiert.

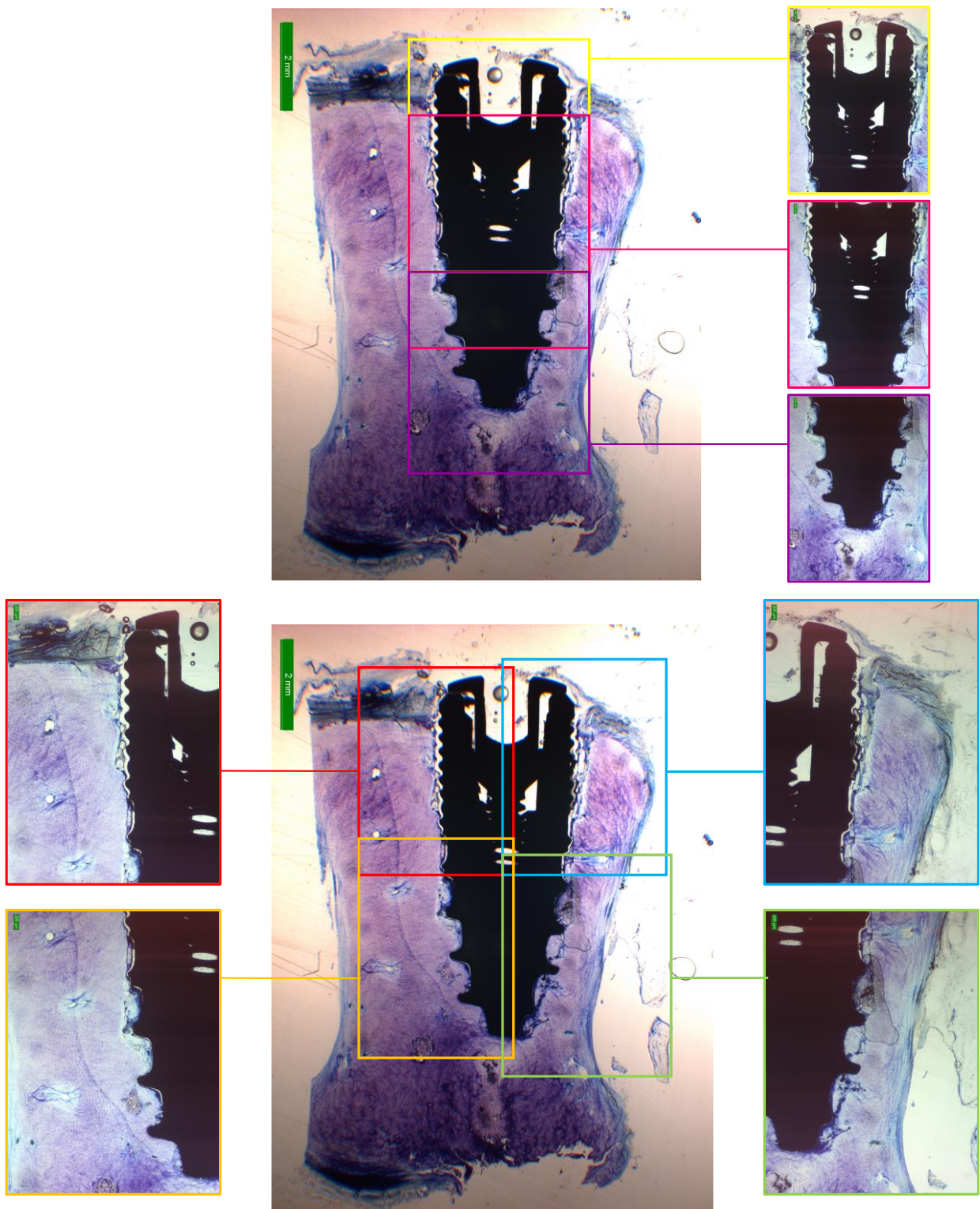


Abb. 13: Mikroskopisches Untersuchungsschema bei 16-facher Vergrößerung. Einteilung in sieben Abschnitte. Oben: Einteilung in drei Abschnitte gelb: koronal, pink: mittig, lila: apikal; Unten: rot: links oben, orange: links unten, hellblau: rechts oben, hellgrün: rechts unten.

2.6.9 Histologie

Mittels Fiji „ImageJ“ (Version: 1.53, Bethesda, USA) konnte der Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) der histologischen Schnittbilder analysiert werden. Zunächst wurde anhand des eingebrennten Maßstabs eine Kalibrierung der Messungen angefertigt. Dabei entsprach 1 Pixel einer Strecke von 0,007 mm. Im Anschluss wurde die Gesamtstrecke des Titanimplantats [mm] ausgemessen. Es erfolgte erneut eine Gesamtauswertung und eine Auswertung definierter Abschnitte. Diese wurden analog der μ CT-Analyse eingeteilt (Abb. 14):

- koronal / Implantathals (4,4 mm)
- mittig / Implantatmitte (6,0 mm)
- apikal / Implantatapex (bis Apex)

Zur Ermittlung des KIKs [%] wurde der Quotient aus der Gesamtstrecke des Implantatumfangs [mm] und der Summe der Kontaktstrecken zwischen Knorpel und Implantatoberfläche [mm] gebildet.

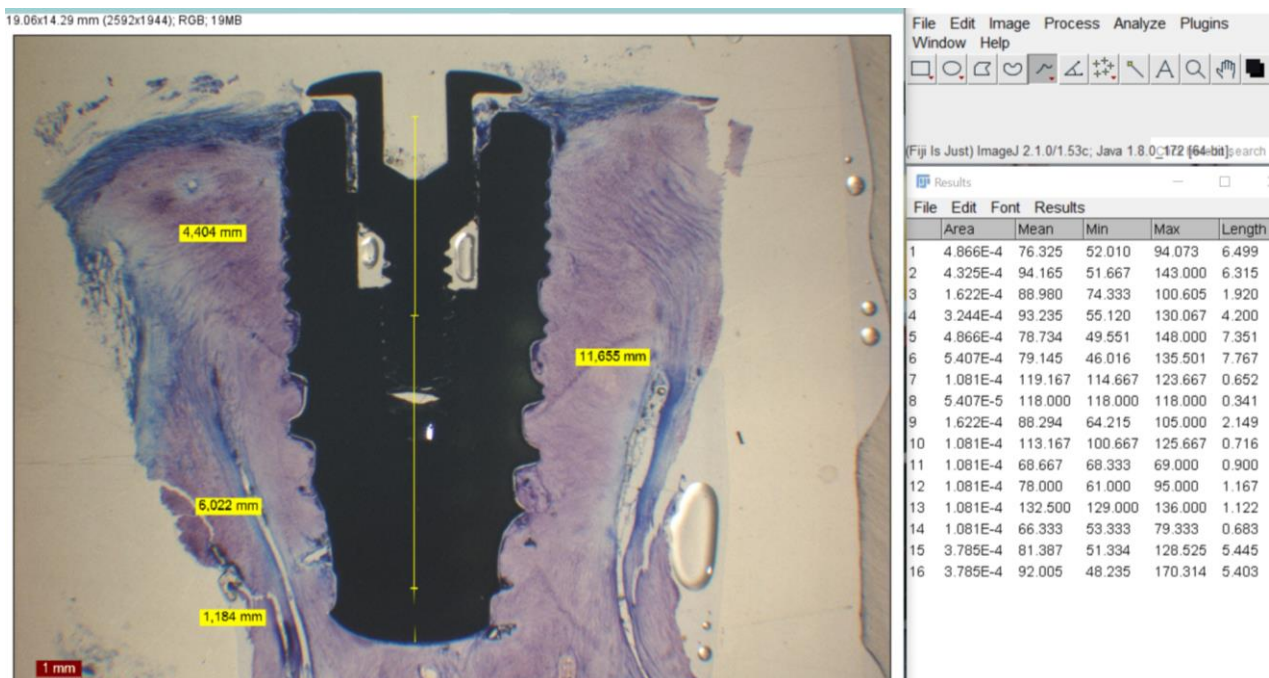


Abb. 14: Analyse des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) mittels "ImageJ". Analog zur radiologischen Untersuchung mittels des „CT-Analyzer“ wurde das Implantat in drei definierte Abschnitte geteilt. Koronal (4,4 mm) / mittig (6,0 mm) / apikal (bis Apex).

2.6.10 Statistik

Ein Test auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Dieser wurde durchgeführt in MS-Excel auf Basis der entsprechenden Formeln, die in Excel kodiert wurden (Hedderich und Sachs, 2020). Die Berechnungen wurden dankenswerterweise durch Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Ludger Keilig ausgeführt.

Alle Tests auf statistische Signifikanz wurden mit „PlotIT for Windows 3.20i“ der Firma Scientific Programming Enterprises (Haslett, MI, USA) durchgeführt.

Da für den Präparationsmodus „normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm (S)“ nur zwei Proben für die Auswertung zur Verfügung standen, wurde der Vergleich auf statistische Signifikanz in diesen Fällen anhand des entsprechenden Tabellenwerks durchgeführt (Hippmann, 1995).

Die Box-Plots wurden ebenfalls mit „PlotIT for Windows 3.20i“ erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Micro-Computertomographie (μ CT)

Im Folgenden werden die radiologischen Ergebnisse dargestellt. Dazu sollen kurz die Erkenntnisse aus dem zweidimensionalen Röntgen dargestellt werden. Dann werden fokussiert die Ergebnisse aus der dreidimensionalen, μ -computertomographischen Untersuchung betrachtet.

Eine optische Analyse der angefertigten Zahnfilme kann allgemein keine relevanten Ergebnisse bezüglich eines aktiven Knorpel-Kontaktes an der Titanoberfläche des Implantats liefern. In der zweidimensionalen Darstellung wird dennoch bereits deutlich, dass in diversen Proben auch Knochen tangiert ist.

Im Weiteren folgt die Darstellung der radiologischen Ergebnisse der μ CT. Beim dreidimensionalen Scan ist der Röntgenkontrast größer als bei den Zahnfilmaufnahmen. Dennoch erscheint der Brustbeinknorpel weniger röntgendicht als der Knochen (Abb. 15).

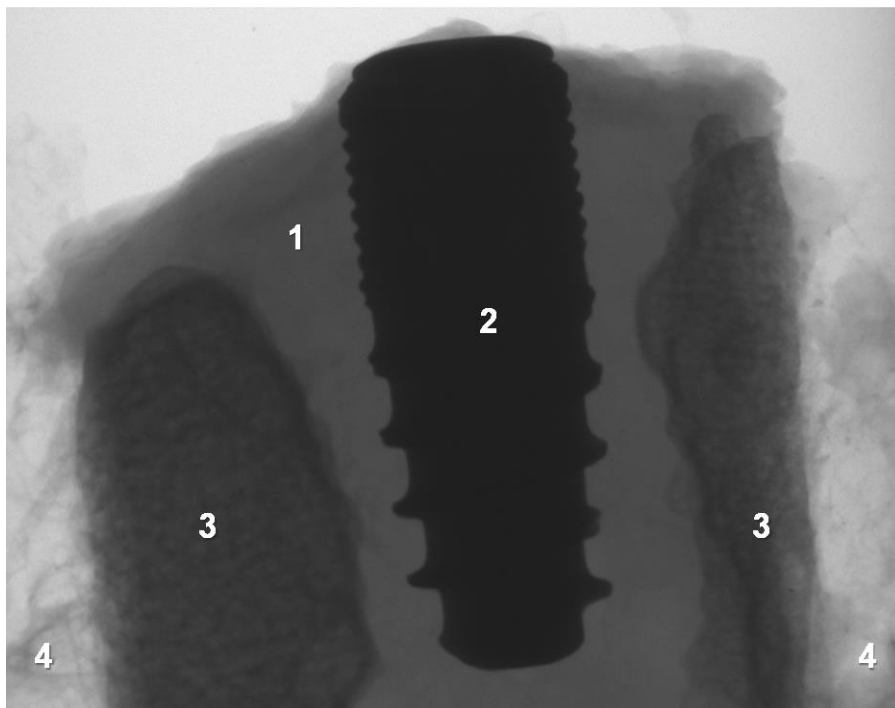


Abb. 15: Repräsentative Aufnahme mit dem μ CT-Scanner. Der Röntgenkontrast des Knorpels (1) ist geringer als der des Knochens (3). Das Implantat (2) erscheint inmitten des Knorpels (1) mit dem größten Kontrast. In der Peripherie des Scans sind die Styroporkugeln (4) sichtbar, in welche die Probe eingebettet wurde.

Bei der Untersuchung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) mit dem „CTAnalyzer“ der Firma Bruker (Billerica, USA) wurde zwischen einer Gesamtauswertung und einer abschnittswisen Auswertung unterschieden (siehe Kap. 3.6.1). Bei der Gesamtauswertung der μ CT-Daten lässt sich ein sinnvoller Zusammenhang der Werte feststellen. Der Gesamt-KIK für alle Proben, Abschnitte, Präparationsmodi und Implantatdurchmesser liegt bei 27,3 % (SD = 7,7 %). Abbildung 16 zeigt eine Darstellung über alle vorhandenen Proben mit allen Implantatdurchmessern, Präparationsmodi und ohne Unterteilung in Abschnitte.

In Proben, in denen Knochen tangiert war, wurde das Volume of Interest (VOI) und damit die Region of Interest (ROI) allein auf Knorpelbereiche festgelegt und Knochenbereiche ausgeschnitten. Es wurde also solitär der KIK gemessen, nicht jeglicher Kontakt zwischen Implantatoberfläche und kontaktierendem Gewebe.

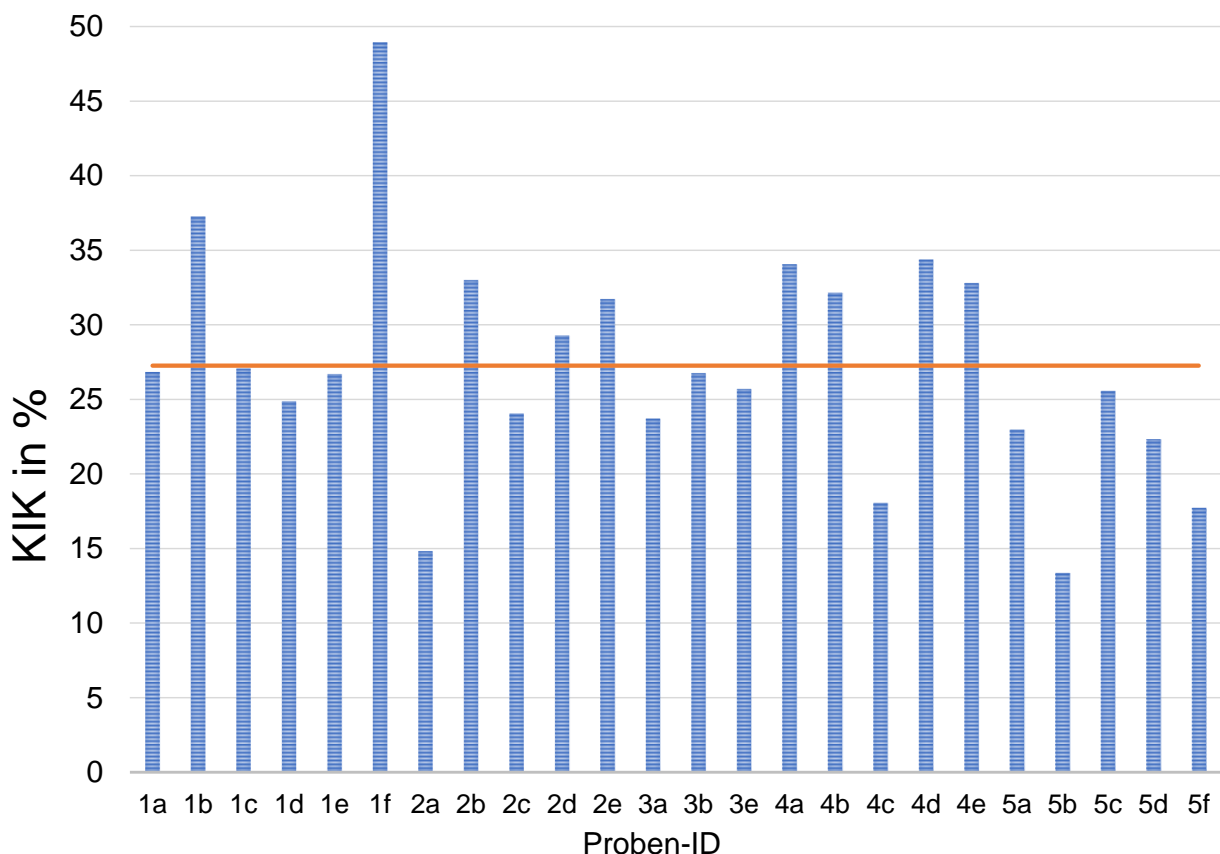


Abb. 16: Darstellung des im μ CT ermittelten KIKs aller Proben. Auf der x-Achse sind alle verwendbaren 24 Proben aller vorhandenen Brustbeine aufgetragen (1 a bis 5 f). Der y-Achse ist der KIK [%] zu entnehmen. Die rote Linie stellt den Mittelwert von 27,3 % dar.

3.1.1 Abschnitte und Präparationsmodi

Vergleicht man die Gesamtauswertung mit der abschnittswisen Auswertung, lässt sich zwischen den Werten kein Zusammenhang feststellen. Die Mittelwerte der μ CT-Gesamtauswertung liegen deutlich über den Mittelwerten der abschnittswisen Auswertung. Durchschnittlich lag der KIK für alle Implantatdurchmesser und alle Präparationsmodi im koronalen Implantatanteil bei 12,5 % (SD = 4,9 %). Im mittigen, feingewindigen Implantatanteil lag dieser bei 13,7 % (SD = 6,4 %). Apikal, im grobgewindigen Implantatanteil, lag der KIK bei 12,3 % (SD = 8,4 %).

Unterscheidet man zwischen unterschiedlichen Präparationsmodi, lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (Tab. 5). Die verschiedenen Präparationsmethoden wurden alle in Bezug auf das Gesamtimplantat (Abb. 17) und anschließend abschnittsweise ausgewertet.

Tab. 5: Statistik zum Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) für unterschiedliche Präparationsmodi im μ CT. Alle Vergleiche zeigten nicht signifikante Unterschiede.

	M zu groß gebohrt mit Membran	M normal gebohrt ohne Membran	L normal gebohrt ohne Membran	S normal gebohrt ohne Membran
M zu groß gebohrt ohne Membran	0,459	0,599	0,884	0,682
M zu groß gebohrt mit Membran		0,546	0,469	0,361
M normal gebohrt ohne Membran			0,677	0,548
L normal gebohrt ohne Membran				0,607

3.1.1.1 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm

Bei den im Implantatdurchmesser reduzierten Implantaten von 3,3 mm lag der KIK bei durchschnittlich 33,3 % (SD = 22,0 %). Dabei war eine der Proben (5 f) nicht bewertbar, da ausschließlich Knochen tangiert wurde. Für die bewertbare Probe (1 f) wird ein überdurchschnittlich hoher KIK von 48,9 % für das Gesamtimplantat erreicht. Vor allem im apikalen Abschnitt wurde ein hoher KIK von 40,3 % ermittelt, während koronal ein KIK von 20,5 % und mittig von 27,4 % gemessen werden konnten.

3.1.1.2 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Bei den normal vorgebohrten Proben mit einem Implantatdurchmesser von 4,2 mm lag der Durchschnitts-KIK bei 26,5 % (SD = 4,6 %). Es lassen sich demnach keine signifikanten Unterschiede bei einer Überpräparation der Vorbohrung bei identischem Implantatdurchmesser von 4,2 mm und der Vorbereitung des Implantatbettes mit bzw. ohne Membran verzeichnen. Für den koronalen Implantatanteil lag der durchschnittliche KIK bei 11,9 % (SD = 3,8 %), für den mittleren bei 11,2 % (SD = 2,8 %) und den apikalen Implantatanteil bei 9,5 % (SD = 3,5 %). Die Standardabweichung ist demnach für diesen Präparationsmodus am kleinsten.

3.1.1.3 Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Die zu groß vorgebohrten Proben, mit Membran, mit einem Implantatdurchmesser von 4,2 mm wiesen einen durchschnittlichen KIK von 24,5 % (SD = 7,0 %) auf. Im koronalen Abschnitt betrug der KIK durchschnittlich 15,2 % (SD = 2,7 %). Im mittleren Implantatanteil lag dieser bei 14,0 % (SD = 3,2 %) und für den Apex bei 9,7 % (SD = 3,6 %).

3.1.1.4 Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Die zu groß vorgebohrten Proben, ohne Membran, mit einem Implantatdurchmesser von 4,2 mm verzeichneten einen durchschnittlichen KIK von 28,5 % (SD = 9,3 %). Der

koronale Implantatabschnitt hat einen Durchschnitts-KIK von 9,4 % (SD = 6,4 %), der mittlere von 11,3 % (SD = 6,5 %) und der apikale Abschnitt von 11,2 % (SD = 9,0 %).

3.1.1.5 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm

Bei den normal vorgebohrten Proben mit vergrößertem Implantatdurchmesser von 5,5 mm lag der durchschnittliche KIK bei 27,7 % (SD = 5,3 %). Koronal lag der KIK hier bei durchschnittlich 13,2 % (SD = 5,7 %), während mittig 18,8 % (SD = 9,6 %) und apikal 15,6 % (SD = 7,7 %) gemessen werden konnten.

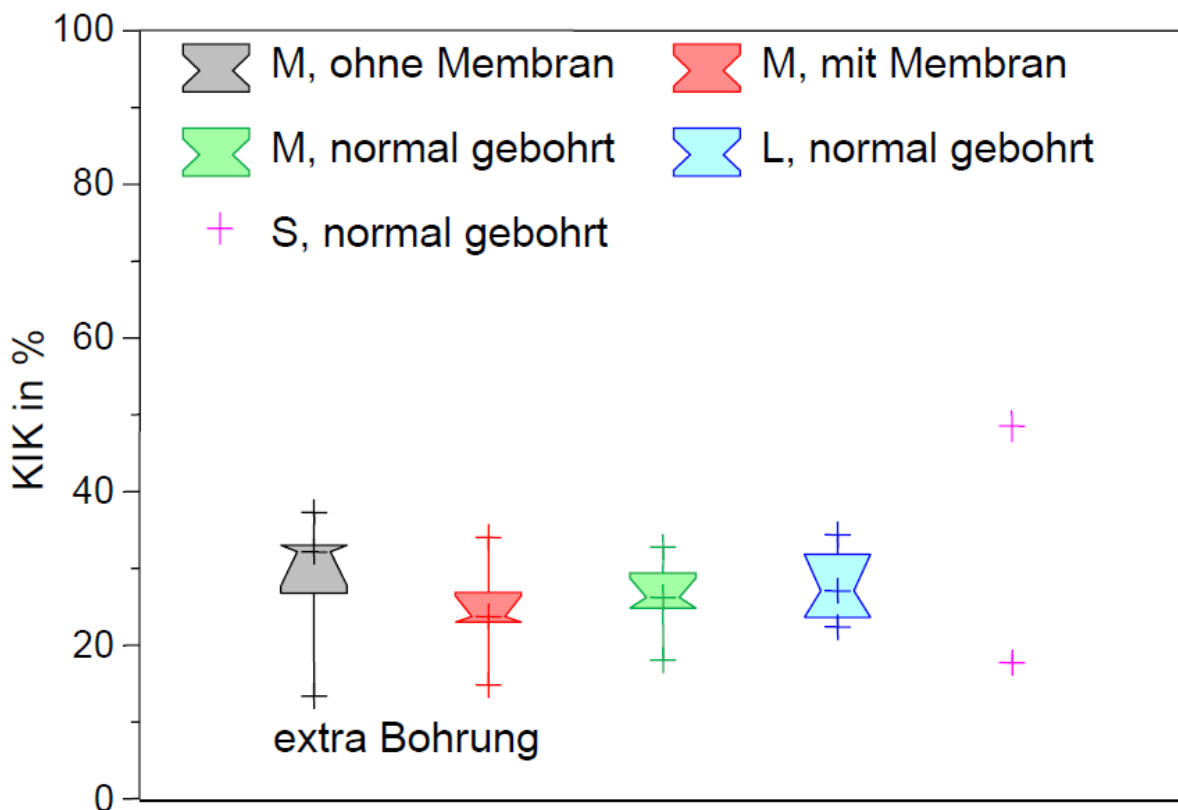


Abb. 17: Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) als Boxplot für verschiedene Präparationsmodi im μ CT bezogen auf das Gesamtimplantat. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Präparationsmodi und Durchmesser aufgetragen, während auf der y-Achse der KIK in Prozent angegeben ist. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

3.2 Histologische Untersuchung

Bei der histologischen Untersuchung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) mit „ImageJ“ wurden in eine Gesamtauswertung und eine abschnittsweise Auswertung unterschieden. Der Gesamt-KIK für alle Proben, Abschnitte, Präparationsmodi und Implantatdurchmessern lag bei 38,3 % (SD = 13,1 %) und damit 11,0 % höher als bei der Auswertung mittels μ CT. Die Werte sind jedoch weiter gestreut, die Standardabweichung ist um 5,3 % größer. Für die abschnittsweise Analyse werden keine Standardabweichungen angegeben, da der Probenstamm zu gering ist.

Für die Darstellung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung muss eine deskriptive Erläuterung der mikroskopischen Bilder erfolgen. Die festgestellten Details der Proben soll im Weiteren spezifiziert werden. Es schließt sich exemplarisch eine Bilderreihe der unterschiedlichen Implantatdurchmesser und Präparationsmodi an (Abb. 18 bis 22).

3.2.1 Abschnitte und Präparationsmodi

In Bereichen, in denen in der Schnittebene der Knochen tangiert war und damit keinerlei Knorpel-Implantatoberflächen-Kontakt bestand, wurde ein KIK von null dokumentiert. Grundsätzlich war der Knorpel-Implantat-Kontakt im mittleren Implantatanteil am größten. Bei Abzug der nicht bewertbaren Proben lag der durchschnittliche KIK bei 46,6 % (SD = 18,4 %).

3.2.1.1 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm

Insgesamt lag der Knorpel im Falle des Implantats mit dem geringsten Durchmesser größtenteils spaltfrei an. Koronal waren vereinzelt Bindegewebsfasern zu sehen. Im mittleren Implantatanteil war sowohl in den kleinen als auch großen Implantatwindungen zwischen Knorpel und Titanoberfläche eine spaltlose Angrenzung zu erkennen. Apikal lag der Knorpel ebenso beinahe spaltfrei der Titanoberfläche an. In Bereichen, in denen Knochen tangiert wurde, war dies ebenso festzustellen (Abb. 18).

Bei einer Probe (Probe 6) ist tiefer vorgebohrt worden, als das Implantat später inseriert wurde. Eine andere Probe (Probe 12) ist nahezu vollständig in Knochen inseriert worden und war dadurch nicht bewertbar für diese Arbeit.

Für die durchmesserreduzierten Proben ließ sich ein Gesamt-KIK von 42,1 % feststellen. Im koronalen Bereich war der KIK überdurchschnittlich hoch und lag bei 55,7 %. Im mittleren Abschnitt war der KIK bei 38,3 %. Apikal war keine Bewertung aufgrund von Knochenangrierung möglich.

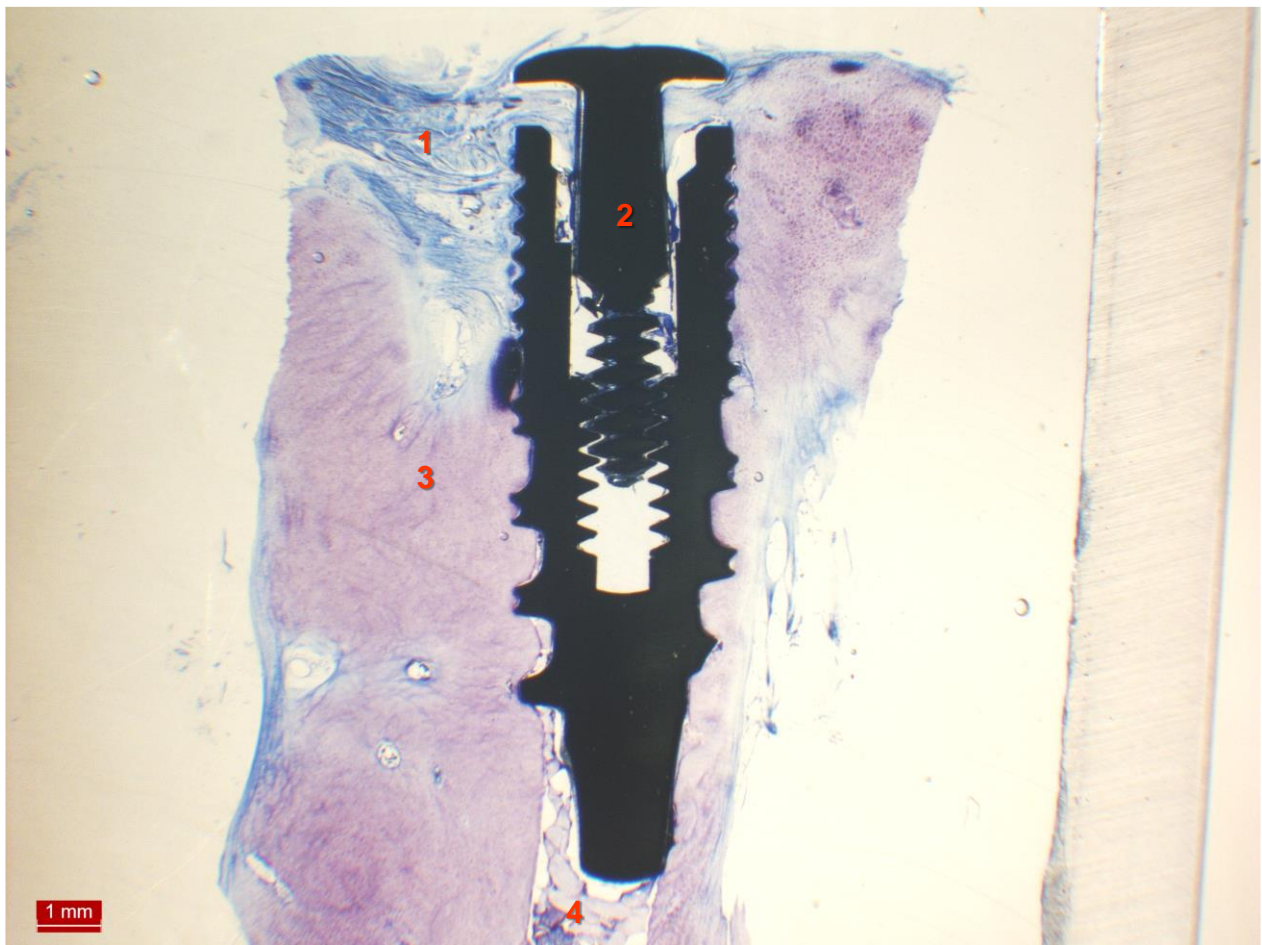


Abb. 18: Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (2) im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm“. Im koronalen Anteil sind Bindegewebsfasern (1) angeschnitten. Das Implantat (2) steht in mittleren und apikalen Bereichen zu großen Teilen mit dem umgebenden Knorpel (3) in Kontakt. Apikal erscheint es nicht vollständig inseriert und damit nicht bewertbar für diesen Abschnitt (4).

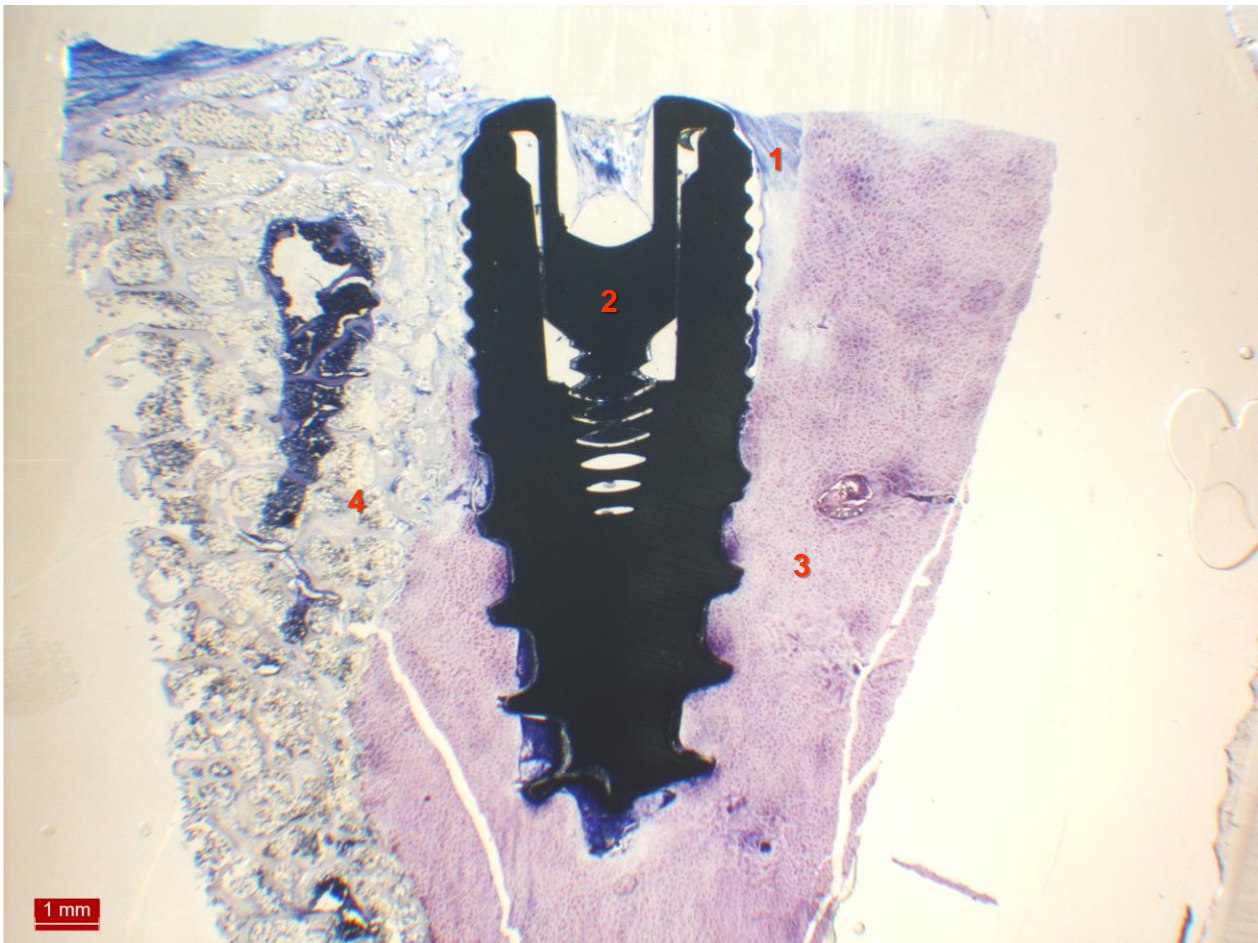


Abb. 19: Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (2) im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“. Während im koronalen Anteil noch Bindegewebsfasern (1) angeschnitten sind, steht der Hauptteil in Knorpelkontakt (3). Vor allem im mittleren und apikalen Implantatanteil war ein beinahe spaltfreier Kontakt zwischen Knorpel und Titanoberfläche zu erkennen. Ferner wurde auch massiv Knochen (4) angeschnitten.

3.2.1.2 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Im koronalen Implantatanteil lagen die Chondrozyten in den kleinen Implantatwindungen spaltfrei an. Teilweise wurden aber auch zur Implantatoberfläche parallel verlaufende Bindegewebsfasern ersichtlich. Tangierte Knochenanteile lagen nahezu spaltfrei an. Im mittleren und apikalen Implantatanteil war ein beinahe spaltfreier Kontakt zwischen Knorpel und Titanoberfläche zu erkennen (Abb. 19).

Bei einer der Proben (Probe 5) wurde deutlich, dass das Implantat nicht vollständig inseriert wurde. Man sah, dass die Vorbohrung normal groß gebohrt worden ist, diese aber

tiefer lag, als die letztendliche Insertionstiefe des Implantats. Im koronalen Implantatanteil waren Bindegewebsfasern festzustellen. Insgesamt bestand zwischen Knorpel und Titanoberfläche ein deutlicher Spalt. Eine andere Probe (Probe 11) war zu großen Teilen von parallelen Bindegewebsfasern umgeben. Histologisch war keine Einheilung in den Knorpel sichtbar. Das Implantat war hauptsächlich im Bindegewebe des Brustbeins inseriert worden. Diese Probe wurde fehlerhaft inseriert und war für die Arbeit unbrauchbar.

Auch für die normal gebohrten Proben mittleren Implantatdurchmessers lag der durchschnittliche Gesamt-KIK bei 37,6 %. Während im koronalen Abschnitt durchschnittlich ein Knorpel-Implantatkontakt von 30,3 % ermittelt werden konnte, lag dieser im mittleren Abschnitt bei 39,3 %. Apikal kann der KIK aufgrund von Fehlschnitten nicht ausgewertet werden.

3.2.1.3 Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Im koronalen Implantatanteil war kein inniger Kontakt zur Implantatoberfläche sichtbar. Stattdessen wurden zur Implantatoberfläche parallel verlaufende Bindegewebsfasern erkennbar und es bestand ein deutlicher Spalt zwischen Knorpel und Titanoberfläche. Im mittleren, feingewindigen Implantatanteil war hingegen ein beinahe spaltfreier Kontakt zwischen Knorpel und Titanoberfläche ersichtlich. Die Chondrozyten waren weder hypertroph noch hyperplastisch. Im apikalen Implantatanteil grenzten Proben 1 und 7 an Brustbeinknochen an. Demzufolge waren hier Knochen trabekel und Osteoid erkennbar (Abb. 20).

Der durchschnittlich ermittelte Gesamt-KIK lag für die zu groß vorgebohrten Proben mittleren Implantatdurchmessers mit Vorbereitung des Implantatbettes mit resorbierbarer Membran bei 26,6 %. Während der KIK im apikalen Bereich bei einer der Proben (Probe 1) bei einem niedrigen Wert von 7,4 % lag, betrug der KIK im mittleren Anteil 55,4 %. Apikal war nur Knochen tangiert, sodass der Wert für diesen Abschnitt auf null gesetzt wurde.

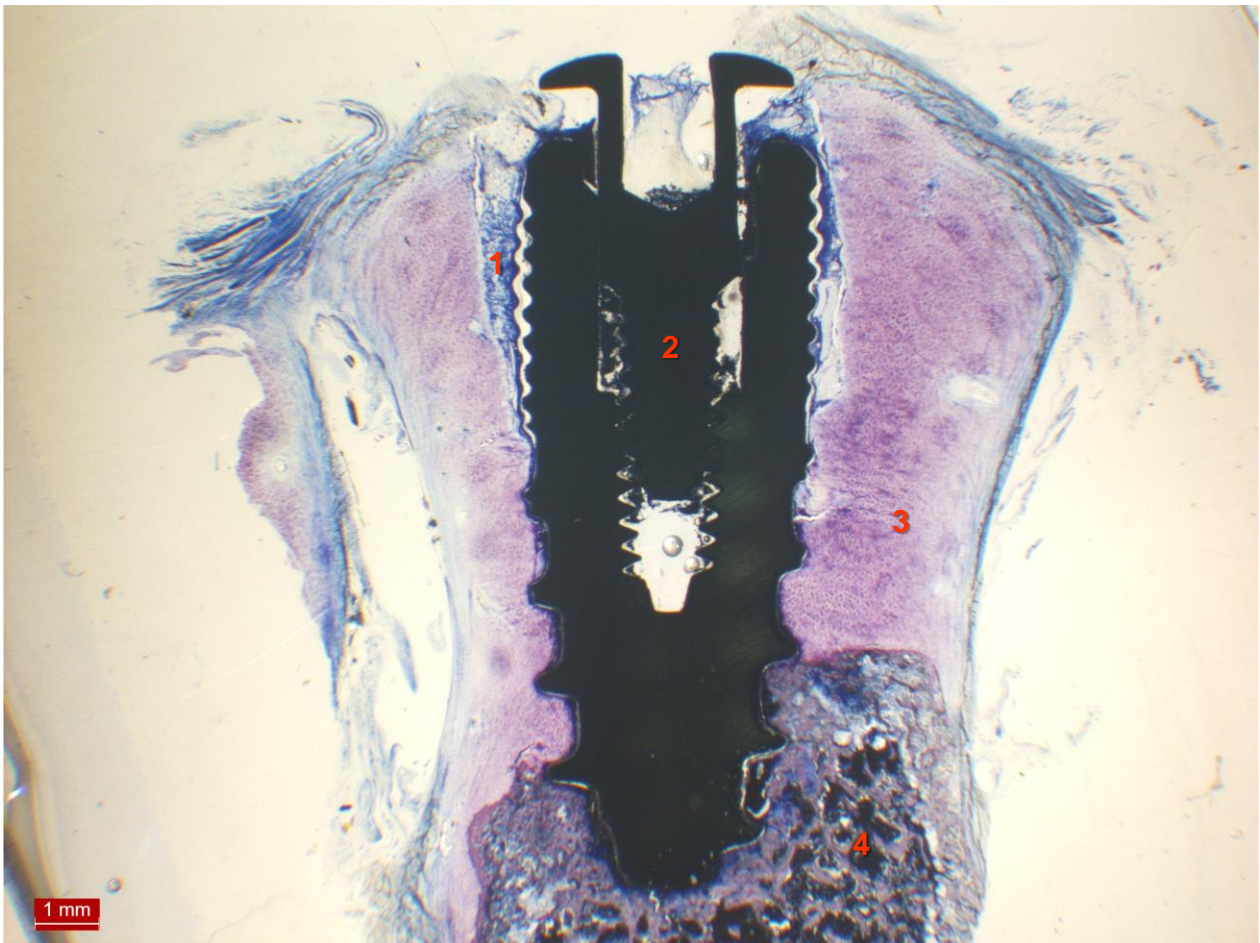


Abb. 20: Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (2) im Präparationsmodus „Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“. Im koronalen Implantatanteil sind ein Spalt und zur Implantatoberfläche parallele Bindegewebsfasern (1) ersichtlich. Im mittleren Implantatanteil ist ein Kontakt zum Knorpel (3) erkennbar, während apikal Knochen (4) tangiert wurde.

3.2.1.4 Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm

Im koronalen Implantatanteil waren zur Implantatoberfläche parallel verlaufende Bindegewebsfasern zu sehen. Zwischen Knorpel und Titanoberfläche bestand ein deutlicher Spalt (Abb. 21). Im mittleren und apikalen Implantatanteil war hingegen ein beinahe spaltfreier Kontakt zwischen Knorpel und Titanoberfläche zu erkennen. Außerdem ließen sich teilweise Debris (Zelltrümmer/ Verdreckungen) mikroskopieren. Apikal erschien das Implantat im innigen Kontakt zum Knorpel und die Chondrozyten lagen spaltfrei der Titanoberfläche an.

Für die zu groß vorgebohrten Proben mittleren Implantatdurchmessers ohne Vorbereitung des Implantatbettes mit Membran lag der durchschnittliche Gesamt-KIK bei 37,7 %. Im apikalen Bereich ließ sich hier ein KIK von höchstens 14,8 % ermitteln, während für den mittleren Abschnitt durchschnittlich Werte von 53,0 % und apikal sogar 67,9 % erreicht werden.



Abb. 21: Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (2) im Präparationsmodus „Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“. Im koronalen Implantatanteil sind Bindegewebsfasern (1) zu sehen und zwischen Knorpel und Titanoberfläche besteht ein deutlicher Spalt. Im mittleren Implantatanteil ist hingegen ein beinahe spaltfreier Kontakt zwischen Knorpel (3) und Titanoberfläche zu erkennen. Apikal erscheint das Implantat in innigem Kontakt zum Knorpel (4) und die Chondrozyten liegen der Titanoberfläche spaltfrei an.

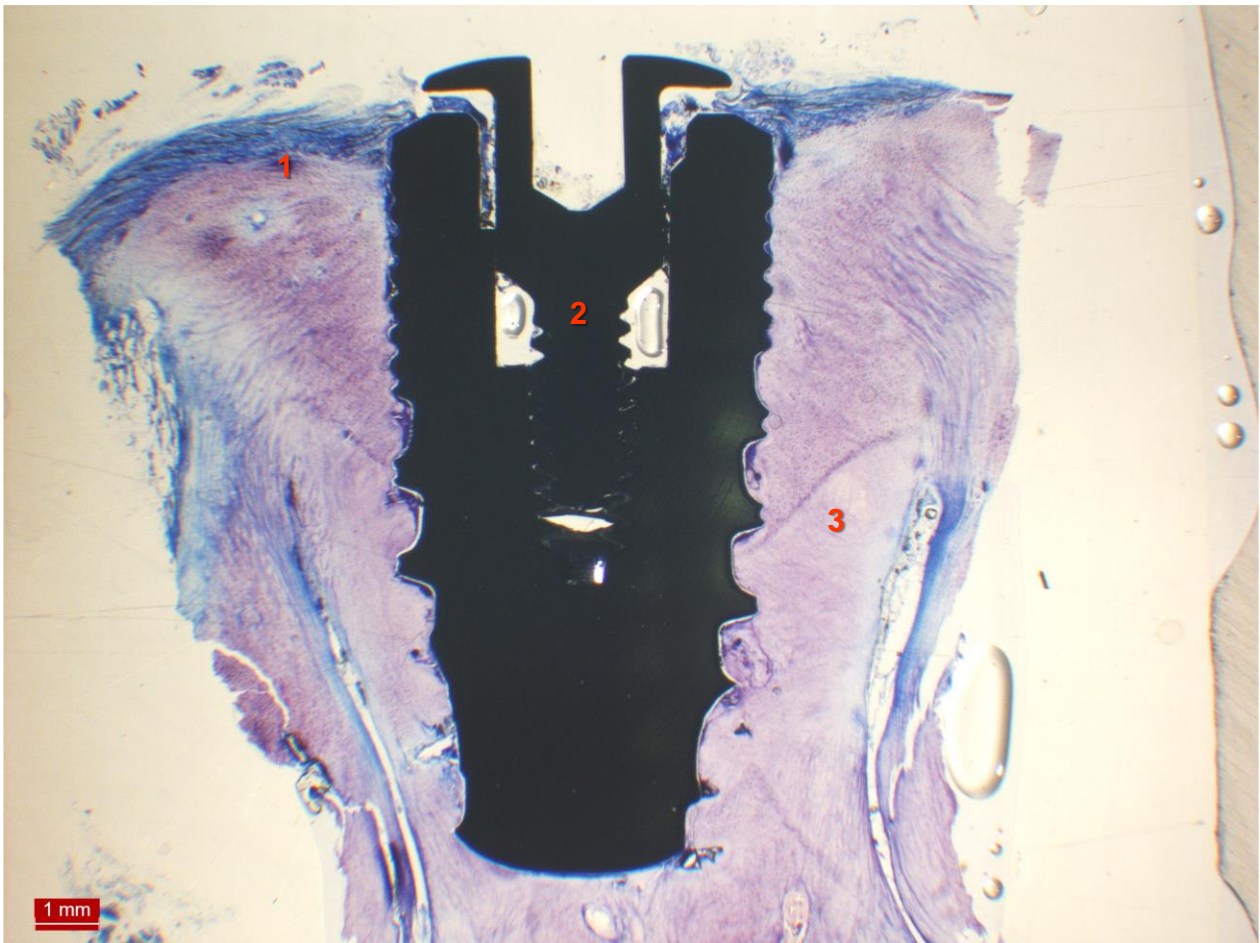


Abb. 22: Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (2) im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm“. Im koronalen Anteil sind Bindegewebsfasern (1) angeschnitten. Das Implantat (2) steht in mittleren und apikalen Bereichen zum Großteil mit dem umgebenden Knorpel (3) in Kontakt (3).

3.2.1.5 Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm

Es waren nur minimale Spaltbildungen zwischen Knorpel und Titanoberfläche des Implantats erkennbar. Im koronalen Implantatanteil fanden sich teilweise Bindegewebsfasern. Im mittleren und apikalen Implantatanteil war der Kontakt zwischen Knorpel und Titanoberfläche innig und beinahe spaltfrei (Abb. 22).

Eine der Proben (Probe 10) ist hauptsächlich im Bindegewebe des Brustbeins inseriert worden. Histologisch war keine Einheilung in den Knorpel sichtbar und diese Probe daher für die Arbeit ohne Relevanz. Sie wurde aus der Bewertung herausgenommen.

Der vergrößerte Implantatdurchmesser zeigte bei der histologischen Untersuchung einen überdurchschnittlich hohen KIK, sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch in den Abschnitten. Der Gesamt-KIK lag durchschnittlich bei 57,7 %. Koronal lag der KIK bei 47,8 %, im mittleren Abschnitt bei 51,1 %. Für den apikalen Bereich wurde ein extrem hoher Knorpel-Implantat-Kontakt von 99,2 % festgestellt.

3.2.2 Zusammenfassung histologischer Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei der histologischen Untersuchung keine Zeichen für eine aktive biologische Einheilung der Implantate im Knorpel sichtbar sind. Die Chondrozyten wirken weder vergrößert, noch vervielfacht. Es sind keine Anzeichen einer Angiogenese zu erkennen. Abhängig vom Präparationsmodus und dem damit angewandten Bohrprotokoll ist im histologischen Bild sichtbar, wenn eine Überpräparation (extra drill) durchgeführt wurde. Diese lässt sich durch einen deutlichen Spalt zur Titanoberfläche und parallelfaseriges Bindegewebe erkennen (Abb. 23).

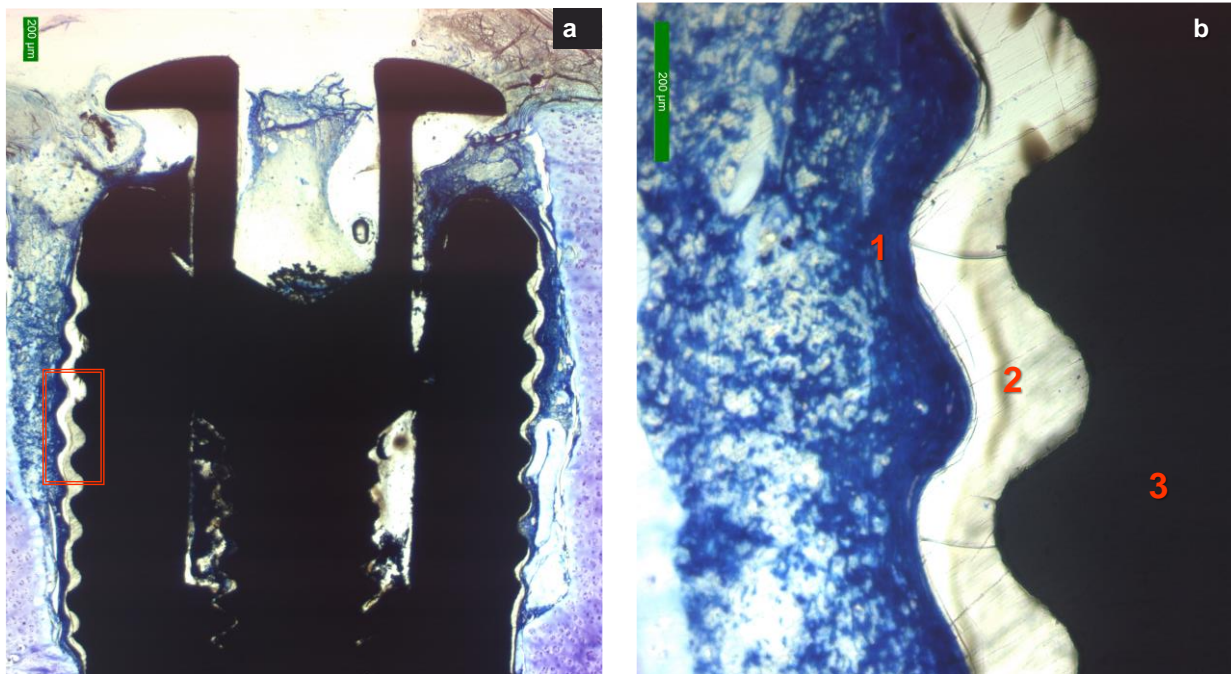


Abb. 23: Repräsentative histologische Darstellung eines zu groß vorgebohrten Implantatbettes. Zwischen der Titanoberfläche (3) und parallel verlaufenden Bindegewebsfasern (1) besteht ein deutlicher Spalt (2) ohne Kontaktbereich. a) Koronaler Implantathals des Dentaurum tioLogic® ST Implantates bei 16-facher Vergrößerung; b) Darstellung des im linken Bild rot markierten Bereiches bei 100-facher Vergrößerung.

Dennoch ist bei den relevanten Proben (1 bis 9, 12) in Anteilen eine spaltfreie Einlagerung des Implantats im Knorpel zu sehen. Diese zeigt sich durch einen innigen Kontakt zwischen Knorpel und Implantatoberfläche (Abb. 24).

Eine Membran ist in keiner Probe histologisch sichtbar. Die Vorbereitung des Implantatbettes mit oder ohne Membran macht histologisch keinen signifikanten Unterschied.

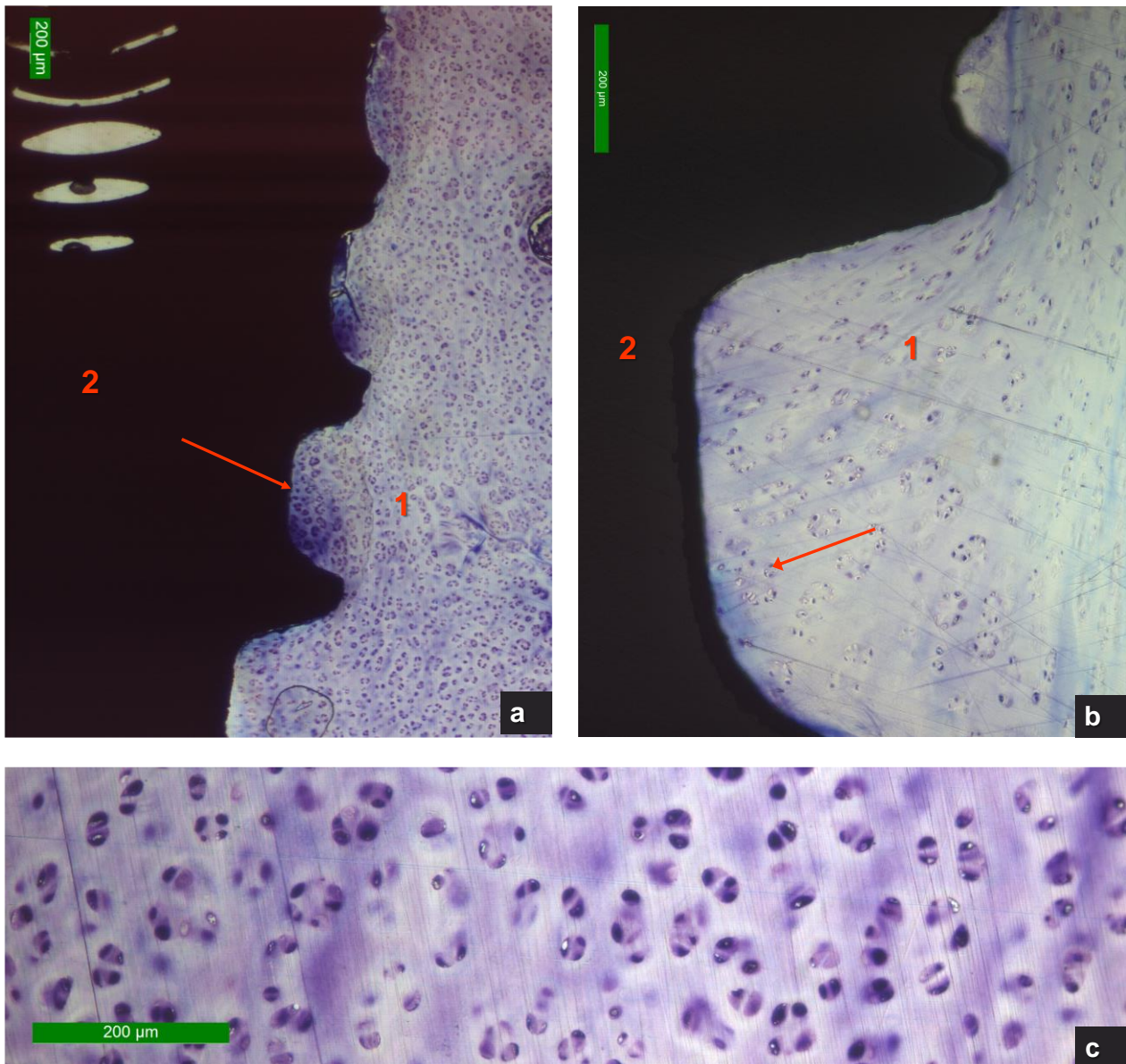


Abb. 24: Repräsentative Darstellung des histologisch sichtbaren innigen Kontaktes zwischen Knorpel (1) und Implantatoberfläche (2). a) Bei 16-facher Vergrößerung. Der rote Pfeil zeigt auf die spaltfreie Kontaktzone, welche zur Ermittlung des KIKs gemessen wurde; b) Bei 100-facher Vergrößerung. Der rote Pfeil zeigt auf eine für das hyaline Knorpelgewebe typische Chondronenansammlung; c) Hyaliner Knorpel im Kontaktbereich.

3.3 Statistischer Vergleich

Sowohl μ CT als auch Histologie liefern Werte, um einen Kontakt zwischen Implantatoberfläche und Knorpel (KIK) auszuwerten. Alle Datenreihen waren bei $\alpha = 0,05$ normalverteilt. Vergleicht man beide Methoden miteinander, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den ermittelten KIK-Werten [%] in μ CT und Histologie ($\alpha = 0,018$). Bei der radiologischen Untersuchung gibt es eine geringere Streuung der Werte. Für die Histologie ist die Streuung der Werte größer. Insgesamt sind die Werte für den Knorpel-Implantat-Kontakt in der Histologie aber durchschnittlich 11,0 % größer als die der radiologischen Untersuchung (Abb. 25, Tab. 7).

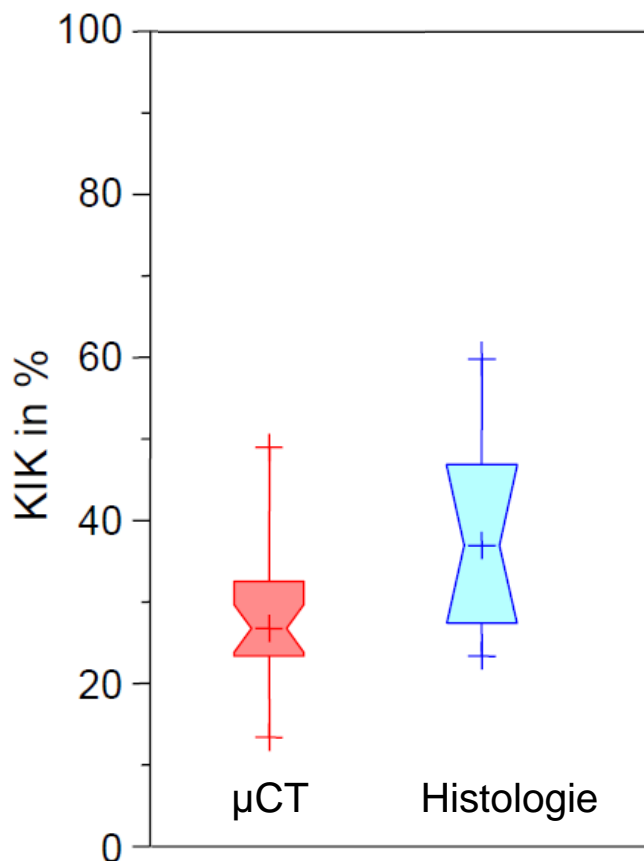


Abb. 25: Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) im μ CT und der Histologie für das Gesamtimplantat. Beide Verfahren sind auf der x-Achse gegeneinander aufgetragen. Die y-Achse gibt den KIK in Prozent an. Das μ CT zeigt eine geringere Streuung der Werte für das Gesamtimplantat, demzufolge ist der rote Boxplot kleiner. Die Histologie zeigt eine größere Streuung der Werte, was einen größeren Boxplot darlegt. Insgesamt sind die KIK-Werte für die Histologie größer als für die μ CT.

Vergleicht man die beiden Methoden abschnittsweise, so gibt es im koronalen Abschnitt einen signifikanten Unterschied zwischen μ CT und Histologie ($\alpha = 0,010$), ebenso im mittigen Abschnitt ($\alpha < 0,001$). Auch apikal ist der Unterschied bei beiden Methoden signifikant ($\alpha = 0,046$) (Tab. 6, Abb. 26).

Der Unterschied der KIK-Werte [%] innerhalb der μ CT-Untersuchung ist für die Abschnitte nicht signifikant. Für den koronalen und mittigen Implantatabschnitt ($\alpha = 0,445$), den koronalen und apikalen Implantatabschnitt ($\alpha = 0,555$) sowie den mittigen und apikalen Implantatabschnitt ($\alpha = 0,267$) sind keine Signifikanzen festzustellen.

Innerhalb der histologischen Untersuchung sind die Unterschiede der KIK-Werte [%] ebenso nicht signifikant für die Abschnitte. Es liegen für den koronalen und mittigen ($\alpha = 0,235$), den koronalen und apikalen ($\alpha = 0,558$) und auch den mittigen und apikalen Anteil des Implantats ($\alpha = 0,820$) keine signifikanten Unterschiede vor (Tab. 6).

Tabelle 7 zeigt die unterschiedlichen Signifikanz-Niveaus zwischen der abschnittswisen und Gesamt- Auswertung bei μ CT und Histologie. Sie entspricht damit inhaltlich der Überlagerung von Abbildungen 25 und 26. So zeigt das μ CT signifikante Unterschiede zwischen einer abschnittswisen und gesamten Auswertung. Der Boxplot für die Gesamtauswertung (Abb. 25) zeigt signifikant größere KIK-Werte als für die abschnittsweise Auswertung (Abb. 26). Für die Histologie konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede für alle drei Abschnitte gefunden werden, was sich auf die hohe Streuung der Werte zurückführen lässt.

Tab. 6: Abschnittweise Vergleiche, μ CT gegen Histologie und Abschnitte gegeneinander. Wenn größer 0,05, dann sind die Unterschiede nicht signifikant.

μ CT	koronal	mittig	apikal	Histo	mittig	apikal
koronal		0,445	0,555			
mittig			0,267			
Histo						
koronal	0,010			koronal	0,235	0,558
mittig		<0,001		mittig		0,820
apikal			0,046			

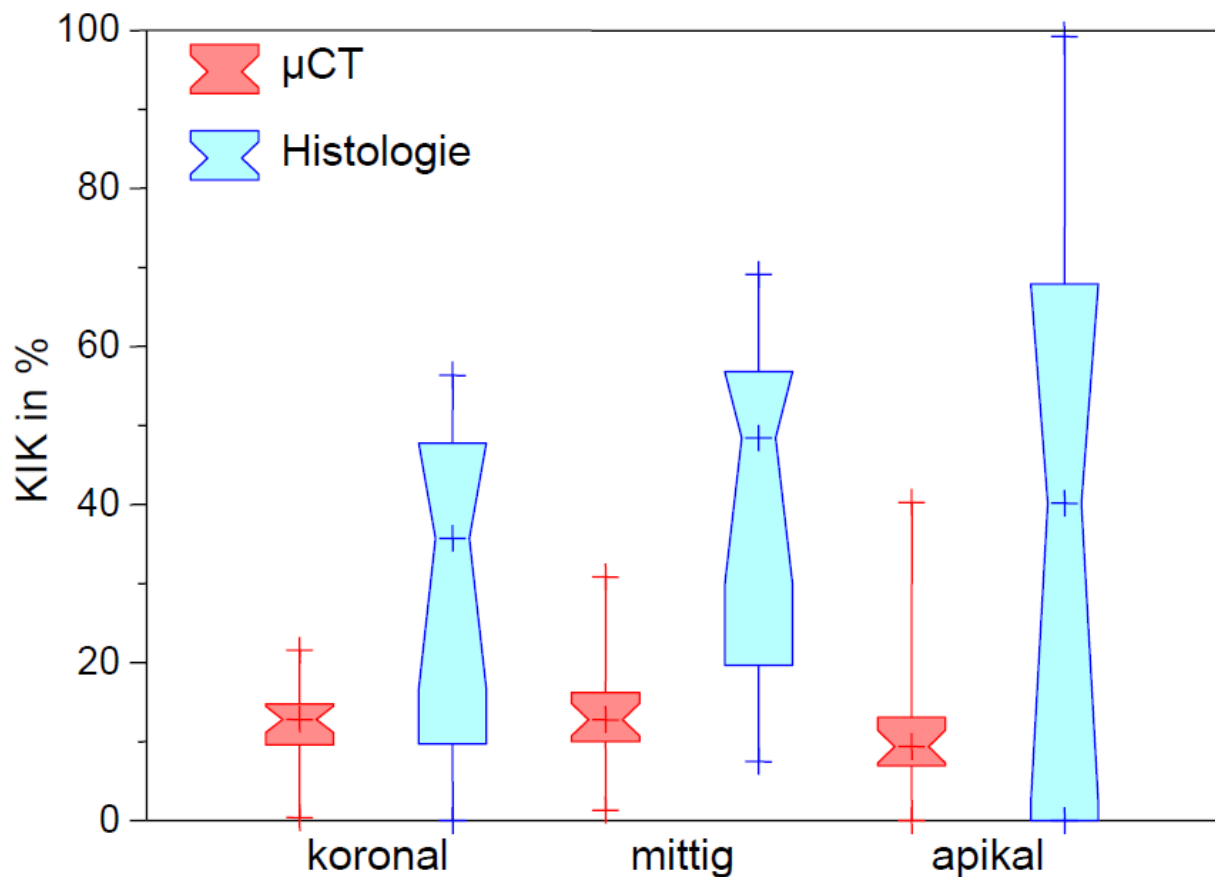


Abb. 26: Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) im μ CT und der Histologie für die einzelnen Abschnitte. Beide Verfahren sind auf der x-Achse gegeneinander in den Abschnitten koronal, mittig und apikal aufgetragen. Die y-Achse gibt den KIK in Prozent an. Das μ CT zeigt eine geringere Streuung der Werte für die Abschnitte, demzufolge ist der rote Boxplot kleiner. Die Histologie zeigt eine größere Streuung der Werte.

Tab. 7: Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) μ CT und Histologie, Gesamtauswertung gegen abschnittsweise Auswertung. Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Signifikanz-Niveaus zwischen der abschnittswisen und Gesamt- Auswertung bei μ CT und Histologie. Für die μ CT konnten im Gegensatz zur Histologie signifikante Unterschiede gefunden werden.

μ CT	koronal	mittig	apikal
gesamt	<0,001	<0,001	<0,001
Histo			
gesamt	0,364	0,589	0,976

4. Diskussion

Im Rahmen der Diskussion sollen neben der Eignung der beiden Verfahren μ -CT und Histologie zur Bewertung eines Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK), auch die tierexperimentelle Studie selbst erörtert werden. Der Einfluss verschiedener Präparationsmodi und Implantatdurchmesser soll diskutiert und Bezug zu bestehender Literatur und wissenschaftlicher Forschung genommen werden. In diesem Zusammenhang sollen auch die klinische Relevanz dieser Arbeit herausgestellt und Schlussfolgerungen für die Praxis gezogen werden.

4.1 Tierexperiment

Das durchgeführte Tierexperiment ist als ein Schwachpunkt dieser Arbeit zu identifizieren. Die anatomische Besonderheit des Hundeb Brustbeins hatte zur Folge, dass die Implantate nicht immer absolut axial in den Knorpel inseriert wurden. Zwischen den knöchernen Anteilen des Hundeb Brustbeins liegen die schmalen knorpeligen Fugen (Synchondroses sternales), in welche die Implantate inseriert wurden. Aufgrund dieser anatomischen Varianz, im Vergleich zum humanen Brustbein, ist teilweise auch der Brustbeinknochen tangiert und eine Bewertung des KIKs für diesen Bereich nicht möglich. Außerdem sind hier schwierige OP-Verhältnisse zu erwähnen. Dies hatte zur Folge, dass einige Proben oder Probenabschnitte in dieser Arbeit zur Ermittlung eines KIKs nicht bewertbar waren.

Die histologischen Bilder zeigen aber eine exzellente Darstellung des Titanimplantats mit seinem umgebenden Gewebe. Die Knorpel-Proben ließen sich adäquat einfärben, sodass zu konstatieren ist, dass das Hundeb Brustbein insgesamt als gut geeignet für eine tierexperimentelle Studie zum Knorpel-Implantat-Kontakt bewertet werden kann.

4.2 Methoden

Wie bereits in der Einleitung (siehe Kap. 1.3) beschrieben, sind sowohl die μ CT als auch die Histologie geeignete Verfahren, um den Bone-Implant-Contact (BIC) zu ermitteln. Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, dass die beiden Verfahren mit Einschränkungen

auch für die Ermittlung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) angewendet werden können.

Dabei muss betont werden, dass die Gesamtauswertung für μ CT und Histologie des gesamten Implantats aller Proben bei allen Präparationsmodi und allen Durchmessern miteinander vergleichbar sind. Es besteht aber statistisch ein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen. Auch bei der abschnittweisen Auswertung zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Verfahren. Zahlreiche Studien zur Analyse des BICs zeigen einen hohen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von μ CT und histomorphologischen Analysen (Bernhardt et al., 2012; Bissinger et al., 2017; Butz et al., 2006; Park et al., 2005; Stoppie et al., 2005; Vandeweghe et al., 2013).

In Bezug auf die Auswertung des gesamten Implantats scheint die μ CT bei dieser Arbeit potentiell genauer in Bezug auf die Streuung. Dies lässt sich damit begründen, dass es sich im Gegensatz zur histologischen Schnittebene um eine dreidimensionale Darstellung handelt. Als Vorteil der μ -CT ist zu nennen, dass diese im Vergleich zur Histologie schnell eine vollständige dreidimensionale Charakterisierung der Knochenstruktur um das Implantat ermöglicht (van Oosterwyck et al., 2000). Choi et al. konnten in ihrer Studie zwischen berechneten 3D-BIC-Verhältnissen und den konventionell gemessenen BIC-Verhältnissen im Lichtmikroskop keine signifikante statistische Korrelation finden. Dies führte zu dem Resultat, dass die dreidimensionale μ CT für eine genauere BIC-Bewertung verwendet werden sollte, um ein 3D-Gesamtbild für die Grenzfläche zwischen Knochen und Implantat zu erstellen (Choi et al., 2019). Außerdem besteht durch den μ CT-Scan die Möglichkeit, ein volumen-gerechtes, dreidimensionales Modell zu erstellen. Dies kann nicht nur die visuelle Analyse unterstützen, sondern auch für weiterführende Studien, beispielsweise zum biomechanischen Verhalten von Implantaten in Knorpel, von Relevanz sein. Eine solche Modelluntersuchung sollte unter Umständen an diese Arbeit angeschlossen werden, um praxis-relevante Ergebnisse auf der Basis biomechanischer Untersuchungen ableiten zu können.

Bei der abschnittweisen Auswertung wird besonders deutlich, dass die zweidimensionale Schnittebene bedingt, dass die Auswahl eines gewünschten Areal (VOI) im Vorherein, im Gegensatz zur radiologischen Analyse, nicht möglich ist. Dadurch wird in dieser Arbeit oft der Knochen in der Schnittebene tangiert und der betroffene Bereich für die Auswertung unbrauchbar. Die Limitation auf eine Schnittebene bei der Histologie ist als ihr

bedeutendster Nachteil zu bewerten. Nur ein begrenzter Bereich kann analysiert werden, da der größte Teil der Probe während der Vorbereitung verloren geht (Kang et al., 2015). Laut Kang et al. sind als weitere Nachteile zu nennen, dass bei der Verwendung dieser Technik zur Bewertung der Osseointegration komplexe Geräte und langwierige Probenvorbereitungen erforderlich sind. Hinzu kommt eine schwierige Reproduzierbarkeit der Proben aufgrund des zerstörenden Prozesses der Probenherstellung. Bei der Vorbereitung und dem Schneiden der Proben können auch ungünstige Veränderungen oder Schäden an der Grenzfläche zwischen Knochen und Implantatoberfläche auftreten (Kang et al., 2015).

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es im Rahmen der histologischen Vor- und Aufbereitung zu vielerlei Artefakten kommen kann, welche zur Verfälschung von Ergebnissen bis hin zu völliger Unbrauchbarkeit des Präparats führen können. Diese Artefakte können bei der chirurgischen Entfernung, Fixierung, Gewebeverarbeitung, Einbettung und Färbetechniken auftreten (Taqi et al., 2018). Bei der Fixierung können Formalin-Artefakte entstehen. Formaldehyd hat die Tendenz mit dem Häm aus roten Blutkörperchen einen Formalin-Häm-Komplex zu bilden, welcher in Gewebeschnitten als braun-schwarze amorphe bis mikrokristalline Körnchen erscheint (Pizzolato, 1976). Eine solche Struktur hat jedoch für die Untersuchungen in dieser Arbeit keine Relevanz. Bei der Gewebeverarbeitung können Artefakte aufgrund unsachgemäßer Dehydrierung entstehen. Eine verlängerte Behandlung in höherer Alkoholkonzentration führt zu einer starken Schrumpfung des Gewebes, die als Schrumpfungsfaktoren bezeichnet werden (Jonmarker et al., 2006, Margarone et al., 1985). Schrumpfung und Quellung werden durch osmotische Effekte bedingt. Das hypertone Formalin erweitert präformierte Spalträume und die Interzellularräume. Dabei sind Gewebe mit erhöhtem Wassergehalt anfälliger für Schrumpfungsveränderungen. Vor allem in Bereichen, in denen zwei Gewebearten mit unterschiedlicher Konsistenz aufeinandertreffen, kann es zu vermehrten Zerreißen kommen (Hammer, 2004). Eine verlängerte Behandlung in geringerer Alkoholverdünnung lässt das Gewebe aufquellen und erweichen, was als Vakuolisierung sichtbar wird. Beide Verfahren machen das Gewebe spröde und beeinträchtigen die Färbereigenschaften (Krishnanand et al., 2010). Im Falle unvollständiger Dehydrierung kann das Paraffin nicht richtig eindringen und der Kunststoff-Block lässt sich nur schwer schneiden, was zu Rissartefakten und

Löchern führt (Taqi et al., 2018). Diese können auch durch unsachgemäßes Einbetten mit zu langer Belichtung entstehen (Krishnanand et al., 2010).

Spaltbildungen, welche durch Schrumpfungs- oder Dehydrierungsartefakte entstehen, könnten in dieser Arbeit als nicht vorhandene Knorpel-Implantat-Kontakte (fehl-)interpretiert werden. Dies kann zu verfälschten Ergebnissen im Sinne von kleineren KIK-Werten führen. Außerdem kann das Phänomen eine mögliche Erklärung für die vergrößerte Streuung bei den histologischen Ergebnissen im Vergleich zu den μ CT-Ergebnissen darstellen. Eine derartige Vorbereitung der Proben oder Fixierung ist für die Proben im μ CT nicht notwendig. Hingegen werden die Präparate unverändert in den Micro-CT-Scanner eingebracht und gescannt, ohne dass eine weshalb dort eine chemische oder physische Manipulation der Proben stattfindet.

Zur abschnittweisen Auswertung lässt sich aber konstatieren, dass in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen Gesamtauswertung und abschnittweiser Auswertung in Bezug auf die micro-tomographische Analyse festzustellen war. Knochentrabekel sind auf den μ CT-Scans deutlich sichtbar, sodass das Verfahren als äußerst zuverlässig für die Bestimmung der Trabekelknochenparameter angesehen werden kann (Stoppie et al., 2005). Der geringere radiologische Kontrast des Knorpels im Vergleich zum Knochen scheint jedoch die Funktion des μ CTs bei dieser Arbeit zu limitieren. Die Mittelwerte der μ CT-Gesamtauswertung liegen zusammenhanglos deutlich über den Mittelwerten der abschnittweisen Auswertung. Dies stellt die Präzision des μ -CTs bei dieser Arbeit, vor allem bei der abschnittweisen Auswertung, infrage.

Neben der Kontrast-Problematik muss hier auch die Artefakt-Problematik erwähnt werden. Die Tatsache, dass es sich beim Dentaurum tioLogic ST[®] Implantat um ein metallisches Titanimplantat handelt, verursacht eine Herausforderung für die micro-computertomographische Bildgebung. Artefakte im μ CT sind hauptsächlich der hohen Röntgenabsorption und insbesondere der extremen Strahlhärting geschuldet (Bruker, 2015). Titanimplantate haben im Vergleich zum im Knochen befindlichen Calcium eine höhere Dichte. Ferner befinden sich hauptsächlich weitere Bestandteile niedriger Dichte wie Wasserstoff, Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff im Knochen. Dies führt zu einer mehrfach größeren Röntgenabsorption des Implantats im Vergleich zum Knochen im μ CT (Salmon, 2008). Knorpel enthält im Vergleich zum Knochen noch weniger Calcium, was einen noch höheren Absorptionsunterschied verursacht. Neben dem vergrößerten Absorptionsunterschied

zwischen Knorpel und Titanimplantat scheint auch das Fehlen trabekulärer Strukturen im Knorpel die binäre Analyse in μ CT-Scans zu erschweren. Zu den Artefakten in rekonstruierten Bildern gehören Schatten oder verschmierte Linien, Korridore, die im Querschnitt getrennte Metallbereiche verbinden oder ein generalisiertes Halo mit höherer Dichte um das Implantat herum (Bruker, 2015).

Diejenige Zone, direkt um das Implantat herum, wird aufgrund ihres Artefaktreichtums als Schwachpunkt der μ CT angesehen (Bissinger et al., 2017; Liu et al., 2012). Genau diese Zone ist aber für die Untersuchung des BICs bzw. KIKs von größter Bedeutung. In der histologischen Untersuchung ist sie adäquat bewertbar. Auch in dieser Arbeit sind die histologischen Werte für den Knorpel-Implantat-Kontakt durchschnittlich 11 % größer als die Werte aus der radiologischen Untersuchung. Dieser signifikante Unterschied lässt sich mit einer höheren Präzision der Darstellung der Kontaktzone auf lichtmikroskopischem Niveau erklären. Wegen ihrer hohen räumlichen Auflösung und ihres hohen Kontrasts, vor allem bei dünnen Schnitten, kann dies als deutlicher Vorteil der Histologie angesehen werden (Le Guehenec et al., 2008).

Aufgrund der hohen Variabilität der BIC-Werte innerhalb einer Probe könnte man damit argumentieren, dass eine histologische Schicht nicht ausreicht, um den 3D-BIC darzustellen. Bissinger et al. zeigten starke Korrelationen zwischen μ CT und Histomorphometrie bezüglich des BICs. In der Studie wurden auch mehrfach histologische Schnitte pro Implantat angefertigt, um den 3D-BIC zu ermitteln (Bissinger et al., 2017). Auch Neldam et al. konstatierten in ihrer Studie, bei der mehrere Schichten miteinander verglichen wurde, eine hohe Korrelation zwischen μ CT und Histologie (Bissinger et al., 2017; Neldam et al., 2017).

4.3 Präparationsmodi und Implantatdurchmesser

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob verschiedene Implantatdurchmesser einen Effekt auf den Implantat-Knorpel-Kontakt bewirken. Außerdem sollte der Einfluss der Präzision des Bohrprotokolls betrachtet und dabei vor allem der Vorbohrungsdurchmesser vor Implantatinserterion beleuchtet werden. Zusätzlich sollte auch eine mögliche Beeinflussung der Einheilung durch Vorbereitung des Implantatbettes mit einer Membran betrachtet werden.

Eine geringe Knochendichte macht es in der Praxis oft schwierig, eine ausreichende Primärstabilität für das Implantat zu gewinnen. Deshalb befassen sich zahlreiche Studien mit der Beeinflussung durch das Bohrprotokoll. Dabei haben sich neben einer konventionellen Unterpräparation auch die Piezo-Chirurgie, Knochenverdichtung und Osteodistraktion in der Praxis bewiesen (Alghamdi et al., 2011; Di et al., 2010; Petrov et al., 2014; Trisi et al., 2016; Turkyilmaz et al., 2008). Falisi et al. konnten beim Vergleich dieser Techniken untereinander keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Effekts feststellen (Falisi et al., 2017). In Bezug auf das Ausmaß einer Unterpräparation konnten Tabassum et al. feststellen, dass es überraschenderweise keine signifikanten Unterschiede gibt, ob eine Verkleinerung der Präparation um 5 %, 15 % oder 25 % stattfindet (Tabassum et al., 2014).

Auch der angewandte Torque scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Osseointegration zu haben. Unabhängig vom angewendeten Einführdrehmoment können sogar Implantate, die an Stellen mit einem Einführdrehmoment von nahezu 0 Ncm installiert werden, ebenfalls ordnungsgemäß osseointegrieren (Rea et al., 2015). Vergleicht man den Kontakt zwischen Knochen und Implantat (BIC) zwischen Implantaten, die aufgrund eines Unterbohrens des krestalen Knochens mit hohem Drehmoment eingesetzt werden, und Implantaten, die aufgrund eines Überbohrens des krestalen Knochens mit niedrigem Drehmoment eingesetzt werden, konnte für eine Überpräparation im Vergleich zur Unterpräparation ein kurzfristig erhöhter BIC im krestalen Bereich festgestellt werden. Das Einsetzen von Implantaten mit einem hohen Drehmoment nach einem Unterbohrprotokoll, das üblicherweise für die sofortige Belastung verwendet wird, kann den BIC im koronalen Abschnitt in frühen Heilungsstadien sogar verringern (Cohen et al., 2016).

Eine anfängliche Differenz scheint nach Folkman et al. nach etwa sechs Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Unter- und Überbohrprotokoll bezüglich des Knochen-Implantat-Kontaktes mehr auszumachen (Folkman et al., 2020). In dieser Arbeit wurde kein zeitlicher Verlauf in Bezug auf Veränderungen des Knorpel-Implantat-Kontaktes berücksichtigt. Eine zu große Vorbohrung während des Bohrprotokolls im Sinne einer Überpräparation (extra drill) spiegelt sich besonders bei der histologischen Untersuchung deutlich wider. In den zu groß vorgebohrten Proben ist koronal kein inniger Kontakt zur Implantatoberfläche sichtbar.

Im Folgenden soll auf den möglichen Effekt unterschiedlicher Implantatdurchmesser in Bezug auf den Knorpel-Implantat-Kontakt eingegangen werden. In dieser Arbeit konnten für die Implantatdurchmesser keine signifikanten Unterschiede herausgestellt werden. Während die Qualität des Knochenlagers (Isoda et al., 2012; Marquezan et al., 2012) und die Implantatlänge einen signifikanten Effekt auf die klinischen Erfolge hatten, konnten auch Shiffler et al. konstatieren, dass es für den Implantatdurchmesser keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Osseointegration gibt (Shiffler et al., 2016). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass der Implantatdurchmesser eher als die Implantatlänge die Primärstabilität beeinflusst (Sabeva, 2018). Auch Brink et al. untersuchten den Effekt unterschiedlicher Implantatdurchmesser auf das umgebende Knochengewebe. Sie ermittelten einen Unterschied von nur zwei Prozent des BICs bei Implantaten von normalem und vergrößertem Durchmesser im direkten Vergleich (Brink et al., 2007). Bei einer dreidimensionalen Untersuchung des BICs wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Implantatdurchmesser auf den BIC herausgestellt (Hsu et al., 2017).

Eine andere Studie, bei der ebenfalls SLA-modifizierte, konische Implantate untersucht wurden, zeigt drei Jahre nach prothetischer Versorgung differenzierte Ergebnisse. Implantate mit größerem Durchmesser zeigten, gefolgt von Standardimplantaten und im Durchmesser reduzierten Implantaten, die größten Erfolge (Al-Khazraji, 2014). Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass ein verbreiteter Implantatdurchmesser die Primärstabilität steigern kann (Ivanoff et al., 1997) und vor allem bei weichen Knochenlagern zur Stabilisierung eingesetzt werden sollte (Cho et al., 2009).

Biomechanische Untersuchungen zeigen mit Vergrößerung des Implantatdurchmessers eine Abnahme der Spannung (Eazhil et al., 2016). Im Gegensatz dazu ergibt sich bei Belastung eine Erhöhung der Bruchgefahr bei stark reduzierten Implantatdurchmessern (Wilcox et al., 2012). Es muss für diese Arbeit betont werden, dass hier weder eine Belastung der Implantate, noch deren Effekt untersucht wurde. Außerdem wurde weder eine Messung zu differenzierten Zeitpunkten durchgeführt, noch ein zeitlicher Verlauf ins Auge gefasst.

Zuletzt soll auf die Modifikation des Bohrprotokolls mit beziehungsweise ohne Applikation einer Membran eingegangen werden. In dieser Arbeit kann sowohl für das Gesamtimplantat als auch für die jeweiligen Abschnitte kein Effekt auf den erreichten Knorpel-Implantat-Kontakt durch die Membranapplikation festgestellt werden. Dies gilt sowohl für die

radiologische als auch histologische Untersuchung. Eine Membran ist in keiner Probe histologisch sichtbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei der CenoMembrane® um eine resorbierbare Membran handelt, welche nach zwei bis drei Monaten resorbiert. Es ist üblich, die geführte Knochenregeneration (GBR) in Kombination mit der Insertion von Titanimplantaten einzusetzen. Jene gilt als eine der am häufigsten angewendeten Methoden zur Rekonstruktion von Alveolarknochen (Benic und Hämmerle, 2014; Hämmerle und Jung, 2003; Chiapasco und Zaniboni, 2009; Rakhmatia et al., 2013).

Der Vorteil resorbierbarer Membranen liegt darin, dass ein Zweiteingriff mit möglicher Infektionsgefahr, überflüssig wird (Barbeck et al., 2019). Bei Exposition resorbierbarer Membranen wurde häufig eine spontane Heilung festgestellt (McAllister und Haghghat, 2007), welche möglicherweise eher auf den raschen Abbau der Membran als auf das Nachwachsen des Weichgewebes zurückzuführen ist (Zitzmann et al., 1997).

Durch Einsatz einer Membran als mechanische Barriere bei der Wundheilung werden nicht osteogene Gewebe bei der Knochenregeneration ausgeschlossen. Neuartige experimentelle Ergebnisse legen auch nahe, dass die Membran, neben dieser passiven Funktion durch die Modifikation von Membrankompartimenten, eine aktive Förderung der Regenerationsprozesse bewirken kann (Elgali et al., 2017). Im Allgemeinen zeigen zahlreiche Studien einen positiven Effekt auf die Osseointegration von Implantaten (Schlegel et al., 1998; Simion et al., 2007; Sverzut et al., 2008; Ueyama et al., 2002; Urban et al., 2009). Eine systematische Überprüfung von Aghaloo und Moy ergab ein Überleben des Implantats von 95 % nach einem horizontalen oder vertikalen GBR-Verfahren (Aghaloo und Moy, 2007).

Andere Autoren kamen analog zu dieser Arbeit zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Effekt durch Membranapplikation erkennbar ist. So zeigte eine Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren, dass Implantate mit oder ohne GBR-Techniken ähnliche Überlebensraten aufwiesen, die Knochenresorption jedoch an Stellen mit GBR-Behandlung stärker war (Zitzmann et al., 2001). Nakahara et al. untersuchten einen möglichen Effekt einer kollagenen Membran in Verbindung mit der Knochenringmethode, einer Augmentationstechnik, die im Rahmen der Implantologie zur Anwendung kommt. Dabei zeigte sich kein Nutzen der Membranapplikation für die Implantatinsertion in Kombination mit der Knochenringtechnik. Es wurde sogar ein signifikant negativer Effekt aufgrund eines reduzierten BICs identifiziert (Nakahara et al., 2020). Auch nach Garcia et al. hat die Anwendung von

Membrantechniken einen signifikant nachteiligen Einfluss auf das Ergebnis der Knochenvergrößerung. Dies zeigte sich sowohl in Bezug auf den horizontalen Knochengewinn als auch bei periimplantären Dehiszenzdefekten (Garcia et al., 2018).

Abschließend lässt sich konstatieren, dass in Betracht auf die Präparationsmodi und Implantatdurchmesser der Unterschied der Knorpel-Implantat-Kontakt-Werte [%] innerhalb der μ CT-Untersuchung für die Abschnitte nicht signifikant war. Aus diesen Resultaten lässt sich schließen, dass weder der Implantatdurchmesser, noch die Vorbereitung des Implantatbetts, noch das Bohrprotokoll Einfluss auf die Einheilung des Implantats in den Knorpel haben. Trotz statistisch nicht signifikanter Unterschiede für die Abschnitte lassen sich die Modifikationen der Präparationsmodi jedoch im histologischen Bild erkennen.

4.4 Knorpel als Verankerungslager

Auf die Fragestellung, ob Knorpel als körpereigene Struktur zur Insertion von Titanimplantaten geeignet ist, soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

Der Bone-Implant-Contact (BIC) ist ein essentieller Wert, um die Stabilität eines Implantats und damit auch den Erfolg der Osseointegration zu bewerten (Bernhardt et al., 2012; Park et al., 2005). Je besser die Osseointegration, desto größer ist der BIC. Analog dazu ist in dieser Arbeit davon auszugehen, dass der Erfolg der „Chondrointegration“ mit der Größe des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) bewertet werden kann. In der Literatur lassen sich für den BIC Werte von 55 und 65 % finden, um von einer erfolgreichen Osseointegration auszugehen. In dieser Arbeit hingegen liegt der Durchschnitts-KIK für alle Proben mit 27 % bei etwa der Hälfte des Zielwertes. Dabei schwanken die BIC-Werte auch für Titanimplantate in Knochen je nach Studie. So konnten Kohal et al. ca. 73 % erreichen, während Akagawa et al. ca. 67 %, Stadlinger et al. 53 % und Solazzo et al. ca. 33 % messen konnten (Akagawa et al., 1998; Kohal et al., 2003; Solazzo et al., 2008; Stadlinger et al., 2010). Um eindeutig bewerten zu können, ob ein niedrigerer Wert dennoch die Stabilität des Implantats gewährleisten kann, müssten darüberhinaus biomechanische Modelluntersuchungen mithilfe der ermittelten μ CT-Daten oder klinische Studien unter Belastung erfolgen.

Von einer aktiven „Chondrointegration“ des Titanimplantates in den Knorpel, analog zur Osseointegration beim Knochen, ist als Ergebnis dieser Arbeit nicht auszugehen. Im

histologischen Bild lässt sich keine aktive biologische Einheilung erkennen. Die Chondrozyten wirken weder vergrößert, noch aktiv. Auch sind keine Anzeichen einer Angiogenese zu erkennen. Da Knorpel insgesamt sehr träge regeneriert, ist bei einer Einheilzeit von drei Monaten noch keine aktive Reaktion zu erwarten. Das Knorpelgewebe besitzt sein geringes Regenerationspotenzial aufgrund fehlender eigener Blutversorgung. Seine Ernährung wird hauptsächlich durch die Synovialflüssigkeit gewährleistet (Lüllmann-Rauch, 2019). Abhängig vom Ausmaß der Verletzung zeigen sich verschiedene Mechanismen bei der Knorpelheilung. Bei oberflächlichen Mikrotraumen ist von einer Verletzung der Knorpelzellen und Matrix auszugehen. Bei tieferen Läsionen oder subchondralen Defekten kommt es zu einer Miteinbeziehung des darunterliegenden Knochens. Erst wenn ein Defekt den Knochenmarkraum erreicht, treten physiologische Reparaturreaktionen auf. Nach Setzen einer Läsion tritt Blut in den Defekt ein. Nach Blutkoagelbildung setzt die physiologische Wundheilung ein. Schlussendlich wird die Knorpel-Knochen-Läsion mit Reparaturgewebe aufgefüllt, welches eine gewisse Ähnlichkeit zum hyalinen Knorpel besitzt. Laut Marlovits und Vécsei degeneriert dieser Reparaturknorpel jedoch und wird im Laufe von 24 Monaten zunehmend in Faserknorpel umgebaut. Dieser ist entgegen dem hyalinen Knorpel nicht für Druckbelastungen, sondern vielmehr nur für Zugbelastungen geeignet, weshalb weder von einer funktionellen noch biomechanischen Rehabilitation auszugehen ist (Marlovits und Vécsei, 2000).

In dieser Arbeit ist bei den relevanten Präparaten teilweise eine spaltfreie Einlagerung des Implantats in den Knorpel sichtbar. Diese ist jedoch als Primärstabilität zu bewerten. Wahrscheinlich wurde der Knorpel beim Bohren im Sinne eines Aufdehnens unter Spannung verdrängt und ist nach Insertion des Implantates wieder zurückgesprungen. Dies ist auf die elastische Eigenschaft des Knorpels zurückzuführen.

Der positive Effekt eines präzisen Bohrprotokolls lässt sich vor allem bei der histologischen Untersuchung visuell erkennen. Ein passendes Bohrprotokoll mit normal großer Vorbohrung passend zum Implantatdurchmesser spiegelt sich im histologischen Schnitt mit einem direkten Kontakt zwischen Titanimplantat und Knorpel wider. Währenddessen zeigen die Präparate mit Überpräparation im Sinne eines extra drills keinen innigen Kontakt zwischen Knorpel und Implantat im koronalen Bereich. Daraus lässt sich schließen, dass auf eine sorgfältige Präparation und ein exaktes Bohrprotokoll zu achten ist, damit ein im Knorpel inseriertes Implantat für eine Verankerung geeignet ist.

5. Zusammenfassung

In dieser tierexperimentellen Arbeit sollte dem Knorpelgewebe als ein mögliches autogenes Verankerungslager für Implantate Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dazu sollte die Eignung von μ CT und Histologie als Verfahren zur Darstellung und Analyse des Kontaktes zwischen Knorpel und Implantatoberfläche (KIK), analog zum in der Literatur für Knochen verbreiteten Bone-Implant-Contact (BIC), untersucht werden. Dabei sollte auch auf den Einfluss des Bohrprotokolls eingegangen werden. Dieses variierte in Bezug auf die Implantatdurchmesser (3,3 mm/ 4,2 mm/ 5,5 mm), dem Durchmesser der Vorbohrung im Sinne einer Überpräparation (extra drill) und der Vorbereitung des Implantatbettes mit bzw. ohne Applikation einer Membran. Schlussendlich sollte die Frage beantwortet werden, ob ein Verankerungselement im Knorpel, analog zur Osseointegration im Knochen, „chondrointegriert“ und der Knorpel somit als Implantatlager Verwendung finden kann. Dazu wurden in Hundeb Brustbeinknorpel inserierte Dentaurum tioLogic® ST Titanimplantate mit definierter Länge und Einheilungszeit untersucht.

Der Gesamt-KIK für alle Proben, alle Abschnitte und alle Präparationsmodi in allen Implantatdurchmessern liegt radiologisch bei 27,3 % (Standardabweichung = 7,7 %), histologisch bei 38,3 % (Standardabweichung = 13,1 %). Vergleicht man beide Methoden miteinander besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den ermittelten KIK-Werten in μ CT und Histologie. Insgesamt sind die Werte für den Knorpel-Implantat-Kontakt in der Histologie durchschnittlich 11,0 % größer. Bei der radiologischen gibt es im Vergleich zur histologischen Untersuchung jedoch eine geringere Streuung der Werte. Weder die Präparationsmodi, die Applikation einer Membran, noch die Implantatdurchmesser machen für den Implantat-Knorpel-Kontakt einen signifikanten Unterschied.

Es wird deutlich, dass das μ CT für Knorpelgewebe Limitationen aufweist. Aufgrund fehlender trabekulärer Strukturen kommt es zu Kontrast- und Artefakt-Problematiken, welche die Präzision des μ CT-Scans für Knorpelgewebe, insbesondere bei der abschnittweisen Auswertung, infrage stellen. Bei der abschnittweisen Auswertung scheint die histologische Untersuchung dagegen besser geeignet. Die Darstellung der Knorpel-Implantat-Kontaktzone ist auf lichtmikroskopischem Niveau präziser. Jedoch ist die histologische Analyse nur auf eine einzige Schnittebene limitiert und die Auswahl eines gewünschten Areal (VOI) im Vorherein im Gegensatz zum μ CT nicht möglich.

Von einer aktiven „Chondrointegration“ des Titanimplantats, analog zur Osseointegration, ist nach den Ergebnissen in dieser Arbeit nicht auszugehen. Im histologischen Bild lässt sich keine aktive biologische Einheilung erkennen. Die Chondrozyten wirken weder vergrößert, noch aktiv. Auch sind keine Anzeichen einer Angiogenese zu erkennen.

Ein spaltfreier, inniger Kontakt zwischen Implantat und Knorpel scheint beim Aufdehnen des Knorpels durch die durch Bohrung erzeugte Spannung zustande zu kommen. Diese ist auf seine elastischen Eigenschaften zurück zu führen. Während die Präparate mit Überpräparation im Sinne eines extra drills keinen innigen Kontakt zwischen Knorpel und Implantat im koronalen Bereich zeigen, wird im histologischen Schnitt ein passendes Bohrprotokoll mit einem direkten Kontakt widergespiegelt.

Damit ein im Knorpel inseriertes Implantat für eine Verankerung geeignet ist, sollte auf eine besonders sorgfältige Präparation und ein präzises Bohrprotokoll geachtet werden. Die Frage, ob Knorpel als Implantatlager geeignet ist, kann durch die Resultate dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Um eindeutig bewerten zu können, ob ein KIK-Wert von 27 bis 38 Prozent die Stabilität des Implantates gewährleisten kann, sollten biomechanische Modelluntersuchungen mithilfe der ermittelten μ CT-Daten oder klinische Studien unter Belastung erfolgen.

Anhang

Tab. 8: Geräte- und Materialliste. In der ersten Spalte sind verwendete Geräte, Materialien und Softwares aufgeführt. In der zweiten Spalte sind die zugehörigen Firmen mit Ort und Land dargestellt und in der dritten Spalte die zugehörigen Versuchsabschnitte.

Gerät / Material / Software	Firma	Versuchsabschnitt
		Präparatherstellung
Haushaltssäge	handelsüblich	Sägen
Skalpell	handelsüblich	Schneiden
Kunststoffröhrchen, groß (Ø30 mm x H 115 mm; V 50 ml)	Greiner AG, Kremsmünster, AUS	Lagerung
Formaldehyd 4%, gepuffert	Merck, Darmstadt, GER	Konservierung
Pinzette	handelsüblich	Umlagerung
Kunststoffröhrchen, klein (Ø20 mm x H 60 mm)	Greiner AG, Kremsmünster, AUS	Lagerung
Styropor	handelsüblich	Fixierung
Formaldehyd 4%, gepuffert	Merck, Darmstadt, GER	Konservierung
Honigum light body Silikon	DMG, Hamburg, GER	Fixierung
		µCT
Skyscan 1174 µCT-Scanner	Bruker, Ispringen, GER	Scan
NRecon (1.6.1.5)	Bruker, Billerica, USA	Rekonstruktion
Data Viewer (1.5.6)	Bruker, Billerica, USA	Analyse
CT Analyser (1.17.7.2+)		
		Histologie
Formaldehyd 4% gepuffert	Merck, Darmstadt, GER	Fixierung
Ethanol absolut 70%, 90%, 96%, 100%	AppliChem, Darmstadt, GER	Entwässern
Schüttler	IKA® Werke GmbH + CoKG Staufen, GER	Schütteln
1+1-Mischung aus 2-Hydroxyethylme- thacrylat + Technovit 7200VLC	SIGMA+, Heraeus Kulzer, Hanau, GER	Infiltration Teil 1

Tab. 8: Fortsetzung.

Technovit 7200VLC	Heraeus Kulzer, Hanau, GER	Infiltration Teil 2
Einbettformen 41440 (2 kleine) 30-41450 (1 große)	Heraeus Kulzer, Hanau, GER	Einbettung
Polymerisationsgerät 520	EXAKT, Norderstedt, GER	
Objektträger 25 x 75 x 1,5 mm	EXAKT, Norderstedt, GER	
3-Komponentenkleber Technovit 4000	Heraeus Kulzer, Hanau, GER	Aufkleben
1-Komponentenpräzisionskleber 7210 VLC	Heraeus Kulzer, Hanau, GER	Feinschliffe
Präzisionsklebepresse 402	EXAKT, Norderstedt, GER	
Trennschleifsystem E-TS	EXAKT, Norderstedt, GER	Schleifen + Politur
Mikroschleifsystem 400CS	EXAKT, Norderstedt, GER	
Nassschleifpapier 1200-Körnung + 4000-Körnung	Struers GmbH, Willich, GER	
Diamant-Trennband für E300; 02mm/D91	EXAKT, Norderstedt, GER	Sägen
Falcon-Tubes 50ml; PP	Greiner Bio-One, Kremsmünster, AUS	Färbung
Wasserstoffperoxid 30%	Merck, Darmstadt, GER	
Stereo Wild	Wild Heerbrugg, Heerbrugg, GER	Auflicht- Mikroskopie
Externe Lichtquelle: Leica KL 2500 LCD	Leitz, Wetzlar, GER	
Dialux 20	Leitz, Wetzlar, GER	Durchlicht- Mikroskopie
Leica DFC 420C	Leitz, Wetzlar, GER	Kamera
LAS Core (3.8) Leica Application Suite	Leitz, Wetzlar, GER	Software
Image J (1.53)	Fiji, Berthesda, USA	Analyse
		Statistik
PlotIT for Windows (3.20i)	Scientific Program- ming Enterprises, Haslett, USA	Statistik und Boxplots

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Histologischer Schnitt von Brustbeinknorpel und -knochen	19
Abbildung 2:	Zeitlicher Versuchsablauf	25
Abbildung 3:	Laterale Röntgenaufnahme des Thorax eines in einer parallelen Studie eingeschlossenen Versuchstiers (Röntgenbild zur Verfügung gestellt von Dr. Reza Bahrami, 2017)	27
Abbildung 4:	Schemazeichnung des Brustbeins mit Implantaten im Knorpel in situ	28
Abbildung 5:	Präparation Hundeb Brustbein	28
Abbildung 6:	Probenquader in der Aufsichts- und Übersichtsperspektive	29
Abbildung 7:	Implantatdesign und Eigenschaften des Dentaurum tioLogic® ST Implantates (mod. nach Dentaurum tiologic, 2020)	32
Abbildung 8:	Ablauf der Implantatbettauflbereitung und zu verwendendes Instrumentarium (mod. nach Dentaurum tiologic, 2020).	33
Abbildung 9:	Dreidimensionale Ansicht des Dentaurum tiologic® ST Implantates im „Data Viewer“ zur Bestimmung des VOI in den drei Raumebenen	36
Abbildung 10:	Röntgenaufnahmen der drei verschiedenen Implantatdurchmesser	39
Abbildung 11:	Beispiel für ein eingebettetes Präparat	40
Abbildung 12:	Toluidinblau-Färbung nach Donath	42
Abbildung 13:	Mikroskopisches Untersuchungsschema bei 16-facher Vergrößerung	43
Abbildung 14:	Analyse des Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) mittels „ImageJ“	44
Abbildung 15:	Repräsentative Aufnahme mit dem μ CT-Scanner	46
Abbildung 16:	Darstellung des im μ CT ermittelten KIKs aller Proben	47
Abbildung 17:	Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) als Boxplot für verschiedene Präparationsmodi im μ CT bezogen auf das Gesamtimplantat	50

Abbildung 18:	Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tio-Logic® ST Implantates im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 3,3 mm“	52
Abbildung 19:	Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tio-Logic® ST Implantates im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“	53
Abbildung 20:	Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tio-Logic® ST Implantates im Präparationsmodus „Mit Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“	55
Abbildung 21:	Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tio-Logic® ST Implantates im Präparationsmodus „Ohne Membran, zu groß vorgebohrt, Implantatdurchmesser 4,2 mm“	56
Abbildung 22:	Repräsentative histologische Darstellung des Dentaurum tio-Logic® ST Implantates im Präparationsmodus „Normal gebohrt, Implantatdurchmesser 5,5 mm“	57
Abbildung 23:	Repräsentative histologische Darstellung eines zu groß vorgebohrten Implantatbettes	58
Abbildung 24:	Repräsentative Darstellung des histologisch sichtbaren innigen Kontaktes zwischen Knorpel und Implantatoberfläche	59
Abbildung 25:	Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) im μ CT und der Histologie für das Gesamtimplantat	60
Abbildung 26:	Graphische Darstellung des Knorpel-Implantat-Kontaktes (KIK) im μ CT und der Histologie für die einzelnen Abschnitte	62

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Knorpelarten im Vergleich	18
Tabelle 2:	Vorhandene Proben	30
Tabelle 3:	Implantatposition im Brustbeinpräparat und zugehöriges Operationsprotokoll	31
Tabelle 4:	Übersicht der Probenauswahl mit zugehörigen Implantatdurchmessern und Präparationsmodi	38
Tabelle 5:	Statistik zum Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) für unterschiedliche Präparationsmodi	48
Tabelle 6:	Abschnittsweise Vergleiche, μ CT gegen Histologie und Abschnitte gegeneinander	61
Tabelle 7:	Knorpel-Implantat-Kontakt (KIK) μ CT und Histologie, Gesamtauswertung gegen abschnittsweise Auswertung	62
Tabelle 8:	Geräte- und Materialliste	75

8. Literaturverzeichnis

Abrahamsson I, Berglundh T, Lang NP, Linder E, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 381-392

Abtahi J, Aspenberg P, Tengvall P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012; 50: 1148-1151

Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 49-70

Ahrberg A, Josten C. Augmentation von Patellafrakturen und Patellarsehnenrupturen mittels McLaughlin-Cerclage. *Unfallchirurg* 2007; 110: 685-690

Akagawa Y, Hosokawa R, Kamayama K, Sato Y. Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: a clinical and histologic study. *J Prosthet Dent* 1998; 80: 551-558

Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 155-170

Alghamdi H, Anand PS, Anil S. Undersized implant site preparation to enhance primary implant stability in poor bone density: a prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 506-512

Al-Khazraji AAJ. Influence of Dental Implant Diameter on Implant Success. *Iraqi Dental Journal* 2014; 36: 35-37

Annibali S, Bignozzi I, Cristalli MP, Dell'Aquila D, La Monaca G, Pilloni A. Short dental implants: a systematic review, *J Dent Res* 2012; 91: 25-32

Barbeck M, Jung O, Korzinskas T, Schnettler R, Smeets R. Barrieremembranen im Vergleich. Nicht resorbierbar vs. bioresorbierbar, *Oralchirurgie Journal* 2019; 19: 14-17

Benic GI, Hämmerle C H. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000* 2014; 66: 13-40

Bernhardt R, Eckelt U, Kuhlisch E, Schulz MC, Stadlinger B. Comparison of bone-implant contact and bone-implant volume between 2D-histological sections and 3D-SR μ CT slices. *Eur Cells Mater* 2012; 23: 237-247

Bissinger O, Deppe H, Jeschke A, Kolk A, Probst F A, Weitz J, Wolff KD. Comparative 3D micro-CT and 2D histomorphometry analysis of dental implant osseointegration in the maxilla of minipigs. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 418-427

Bozzato V, Al Kadah B, Schick B, Schneider MH. Epithetische Versorgung in der HNO-Heilkunde. *HNO* 2015; 63: 727-738

Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hallén O, Hansson BO, Lindström J, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 16: 1-132

Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials* 1983; 4: 25-28

Brink J, Meraw SJ, Sarment DP. Influence of implant diameter on surrounding bone. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 563-568

Bruker, 2015: MN074 Osteointegration: Analysis of bone around a metal implant. <http://partners.bruker-microct.com/system/files/filedepot/MN074%20Bone%around%20metal%20implant%203D-2D%20%28BIC%29.pdf> (Zugriffsdatum: 13.02.2020, 17.03.2020, 12.10.2020)

de Bruyn H, Cosyn J, Ostman P O und Raes S. Immediate loading in partially and completely edentulous jaws: a review of the literature with clinical guidelines. *Periodontol 2000* 2014; 66: 153-187

Buser D, Brogini N, Cochran DL, Denzer AJ, Hoffmann B, Lussi A, Schenk RK, Steinemann SG und Wieland M. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 2004; 83: 529-533

Butz F, Chang TL, Nishimura I und Ogawa T. Three-dimensional bone-implant integration profiling using micro-computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 687-695

Caballé-Serrano J, Hernández-Alfaro F, Munar-Frau A, Ortiz-Puigpelat O, Peñarrocha M, Soto-Penaloza D. On the search of the ideal barrier membrane for guided bone regeneration. *J Clin Exp Dent* 2018; 10: 477-483

Cacaci C, Neugebauer J, Schlegel A, Seidel F. *Checklisten der Zahnmedizin Orale Implantologie*. Stuttgart: Thieme, 2006

Camarero-Espinosa S, Tomasina C, Calore A, Moroni L. Additive manufactured, highly resilient, elastic, and biodegradable poly (ester) urethane scaffolds with chondroinductive properties for cartilage tissue engineering. *Materials Today Bio* 2020; 6: 100051

Chang CL, Chen CS, Hsu ML. Biomechanical effect of platform switching in implant dentistry: a three-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010; 25: 295-304

Chiapasco M, Zaniboni M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 113-123

Cho JM, Cho U, Jeon YC, Jeong CM, Yun MJ. Influence of implant diameter and length changes on initial stability. *J Korean Acad Prosthodont* 2009; 47: 335

Choi, JY, Chae JS, Park JI, Yeo ISL. Comparison of micro-computed tomography and histomorphometry in the measurement of bone-implant contact ratios. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019; 128: 87-95

Cohen O, Moses O, Ormianer Z, Rothamel D, Tal H, Weinreb M. Differences in crestal bone-to-implant contact following an under-drilling compared to an over-drilling protocol. A study in the rabbit tibia. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 2475-2480

Davies JE. In vitro modeling of the bone/implant interface. *Anat Rec* 1996; 245: 426-445

Dentaurum tioLogic, 2020: *Handbuch Chirurgie*. <https://www.dentaurum.de/files/989-959-10.pdf> (Zugriffdatum: 14.03.2020, 27.06.2020, 18.11.2020)

DePuySynthes, 2016: Kirschner- und Cerclagedrähte. Multifunktionelle Implantate für temporäre Fixierung, Zugband, Cerclagedrähte und perkutane Spickung. http://synthes.vo.llnwd.net/o16/LLNWMB8/INT%20Mobile/Synthes%20International/Product%20Support%20Material/legacy_Synthes_PDF/DSEM-TRM-0615-0400-3a_LR.pdf (Zugriffsdatum: 12.12.2020)

Di Alberti L, Donnini F, Di Alberti C, Camerino M. A comparative study of bone densitometry during osseointegration: piezoelectric surgery versus rotary protocols. *Quintessence Int* 2010; 41: 639-644

Döhler RJ, Gudat A, Jürgens C, Liehn M, Madert J, Mein S, Seide K, Simon A, Thönnessen R, Walura G. Traumatologie, Orthopädie und Handchirurgie. In: Döhler JR, Liehn M, Steinmüller L, eds. *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf*. Berlin Heidelberg: Springer, 2011: 161-263

Eazhil R, Swaminathan SV, Gunaseelan M, Kannan GV, Alagesan C. Impact of implant diameter and length on stress distribution in osseointegrated implants: A 3D FEA study. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016; 6: 590-596

Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci* 2017; 125: 315-337

Ellenberger W, Baum H. *Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere*. Berlin Heidelberg: Springer, 1915

Esposito M, Felice P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: 1465-1858

Falisi G, Severino M, Rastelli C, Bernardi S, Caruso S, Galli M, Lamazza L, Di Paolo C. The effects of surgical preparation techniques and implant macro-geometry on primary stability: An in vitro study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22: 201-206

Farr J, Cole B, Dhawan A, Kercher J, Sherman S. Clinical cartilage restoration: evolution and overview. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2696-2705

Federspil PA. Epithetische Versorgung im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 2020; 68: 379-390

Ferraz CC, Anchieta RB, De Almeida EO, Freitas AC, Ferraz FC, Machado LS Rocha EP. Influence of microthreads and platform switching on stress distribution in bone using angled abutments. *J Prosthodont Res* 2012; 56: 256-263

Folkman M, Becker A, Meinster I, Masri M, Ormianer Z. Comparison of bone-to-implant contact and bone volume around implants placed with or without site preparation: a histomorphometric study in rabbits. *Sci Rep* 2020; 10: 1-10

Friberg B, Sennerby L, Linden B, Gröndahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 266-272

Garcia J, Dodge A, Luepke P, Wang HL, Kapila Y, Lin GH. Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29: 328-338

Gehl G., 2001: Kraniofaziale Epithetik. <http://www.kiefer-gesichts-prothetik.de/journal/originalartikel/artgehl2/artgehl2.html> (Zugriffsdatum: 11.06.2020)

Gernet W, Schwenzer N. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Lehrbuch zur Aus- und Fortbildung in 5 Bänden. Stuttgart: Thieme, 2011

Gher ME, Quintero G, Assad D, Monaco E, Richardson AC. Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. *J Periodontol* 1994; 65: 881-891

Götz W, 2010: Biologische Grundlagen der Osseointegration - Ein Update. <https://media.zwp-online.info/archiv/pub/4de4aca923133/epaper/ausgabe.pdf> (Zugriffsdatum: 07.01.2020)

Gradinger R, Gollwitzer H. Ossäre Integration. Berlin Heidelberg: Springer, 2006

Hammer F. Vergleich von Nd:YAG Laserkürettage und konventioneller Wurzelreinigung bezüglich histologischer und morphologischer Veränderungen - Eine in vivo Studie. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät, Philipps-Universität Marburg 2004

Hakimi M, Windolf J. Indikationen für Kirschner-Drähte nach Frakturen an der Hand. *Trauma und Berufskrankheit* 2009; 11: 361-365

Hämmerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000* 2003; 33: 36-53

Hasan I, Keilig L, Stark H, Bourauel C. Biomechanische Analyse der tioLogic ST Implantate. Bonn 2012. In: *Dentaurum tioLogic - Das Implantatsystem*. <https://www.dentaurum.de/files/989-958-10.pdf> (Zugriffsdatum: 01.01.2020, 17.02.2020)

Hauk M. Kirschner-Drähte über der Haut belassen?. *Orthopädie und Unfallchirurgie* 2018; 8: 62

He Y, Hasan I, Keilig L, Fischer D, Ziegler L, Abboud M, Wahl G, Bourauel C. Biomechanical characteristics of immediately loaded and osseointegration dental implants inserted into Sika deer antler. *Med Eng Phys* 2018; 59: 8-14

Hedderich J, Sachs L. Hypothesentest. In: Hedderich J, Sachs L, Hrsg. *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum, 2020: 454-814

Hermann JS, Buser D. Guided bone regeneration for dental implants. *Curr Opin Periodontol* 1996; 3: 168-177

Hippmann HD. *Formelsammlung Statistik: Statistische Grundbegriffe, Formeln, Schaubilder und Tabellen*. Stuttgart: Schäffer-Poeschel, 1995: 148

Holtmann H, Bobkowski M. *Basics Histologie*. München: Urban Fischer Verlag, 2009

Hotz W. Das Tiolox Implantat-System. *Zahnärztliche Praxis* 1991; 42: 254-256

Hsu JT, Shen YW, Kuo CW, Wang RT, Fuh LJ, Huang HL. Impacts of 3D bone-to-implant contact and implant diameter on primary stability of dental implant. *J Formos Med* 2017; 116: 582-590

ICOI International Congress of Oral Implantologists. *Glossary of Implant Dentistry 3*. Fairfield, 2018

Isoda K, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Sogo M, Matsushita Y, Koyano K. Relationship between the bone density estimated by cone-beam computed tomography and the primary stability of dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 832-836

Ivanoff CJ, Sennerby L, Johansson C, Rangert B, Lekholm U. Influence of implant diameters on the integration of screw implants. An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 141-148

Jonmarker S, Valdman A, Lindberg A, Hellström M, Egevad L. Tissue shrinkage after fixation with formalin injection of prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006; 3:297-301

Jordan AR, Micheelis W. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Körperschaft des öffentlichen Rechts, Bundeszahnärztekammer – Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e. V. (BZÄK), Hrsg. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V): Kurzfassung. Berlin Köln, 2016

Kang SW, Lee WJ, Choi SC, Lee SS, Heo MS, Huh KH, Kim TI, Yi WJ. Volumetric quantification of bone-implant contact using micro-computed tomography analysis based on region-based segmentation. *Imaging Sci Dent* 2015; 45: 7-13

Kappert HF. Titan als Werkstoff für die zahnärztliche Prothetik und Implantologie. *DZZ* 1994; 8: 573-583

Koeck B. Implantologie. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban und Fischer, 2005

Kohal RJ, Wenig D, Bächle M, Klaus G. Zirkonoxid-Implantate unter Belastung. Eine vergleichende histologische, tierexperimentelle Untersuchung. *Z Zahnärztl Implantol* 2013; 19: 88-91

König HE, Bragulla H. Anatomie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis mit 53 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2009

Krishnanand PS, Kamath VV, Nagaraja A, Badni M. Artefacts in oral mucosal biopsies – A review. *Journal of Orofacial Sciences* 2010; 1: 57

Langer B. The regeneration of soft tissue and bone around implants with and without membranes. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17: 268-272

Lautenschlager EP, Monaghan P. Titanium and titanium alloys as dental materials. *Int Dent J* 1993; 43: 245-253

- Le Guehennec L, Goyenvalle E, Lopez-Heredia MA, Weiss P, Amouriq Y, Layrolle P. Histomorphometric analysis of the osseointegration of four different implant surfaces in the femoral epiphyses of rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19: 1103-1110
- Lian, ZQ, Guan H, Loo YC. Optimum Degree of Bone-Implant Contact in Bone Remodelling Induced by Dental Implant. *Procedia Eng* 2011; 14: 2972-2979
- Liu S, Broucek J, Viridi AS Sumner DR. Limitations of using micro-computed tomography to predict bone-implant contact and mechanical fixation. *J Microsc* 2012; 245: 34-42
- Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Thieme, 2019
- Margarone JE, Natiella JR, Vaughan CD. Artifacts in oral biopsy specimens. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 3: 163-172
- Marlovits S, Vécsei V. Möglichkeiten zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten - Teil 1: Grundlagen der Knorpelbiologie und der Heilung von Knorpeldefekten. *Acta Chirurgica Austriaca* 2000; 32: 124-129
- Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 767-74.
- Martinek V. Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels. *Dtsch Z Sportmed* 2003; 54: 166-170
- Masa R, Braunitzer C. Titanium and its alloys in dental implantology. *Implants* 2017; 4: 6-10
- McAllister BS, Haghghat K. Bone Augmentation Techniques. *J Periodontol* 2007; 78: 377-396
- Min SH, Kim JH, Lee MI, Kwak HH, Woo HM, Shim JH, Kang BJ. Evaluation of Auricular Cartilage Reconstruction Using a 3-Dimensional Printed Biodegradable Scaffold and Autogenous Minced Auricular Cartilage. *Annals of plastic surgery* 2020; 85: 185-193
- Müller HP. Checklisten der Zahnmedizin Parodontologie. Stuttgart: Thieme, 2012

- Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Igarashi K, Kobayashi E, Schaller B, Lang NP, Saulacic N. Single-staged implant placement using the bone ring technique with and without membrane placement: Micro-CT analysis in a preclinical in vivo study. *Clin Oral Implants Res* 2020; 31: 29-36
- Neldam CA, Sparring J, Rack A, Lauridsen T, Hauge EM, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Feidenhansl R, Pinholt EM. Synchrotron radiation μ CT and histology evaluation of bone-to-implant contact. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45: 1448-1457
- Nürnberg S, Marlovits S. Cartilage Biology: Essentials and Methods. In: Pietschmann P (Hg.). *Principles of Bone and Joint Research*. Berlin: Springer 2017: 139-151
- Nyman S, Karring T, Lindhe J, Plantén S. Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 394-401
- Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 257-265
- Okko S. Prospektive Studie zur Primär- und Sekundärstabilität enossaler Implantate, ermittelt mit der Drehmomentmessung und der Resonanzfrequenzanalyse. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2013
- Olivier W, Kreusser B. Historischer Rückblick auf die Entwicklung der zahnärztlichen Implantologie. *Implantologie* 2009; 1: 8-11
- Omar O, Elgali I, Dahlin C, Thomsen P. Barrier membranes: More than the barrier effect? *J Clin Periodontol* 2019; 46: 103-123
- van Oosterwyck H, Duyck J, Vander Sloten J, van der Perre G, Jansen J, Wevers M, Naert I. Use of microfocus computerized tomography as a new technique for characterizing bone tissue around oral implants. *J Oral Impl* 2000; 26: 5-12
- Osborn JF. Biowerkstoffe und ihre Anwendung bei Implantaten. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1979; 89: 1138-1139
- Osborn JF, Kovacs E, Kallenberger A. Hydroxylapatitkeramik - Entwicklung eines neuen Biowerkstoffes und erste tierexperimentelle Ergebnisse. *Dtsch Zahnärztl Z* 1980; 35: 54-56

Osborn JF, Donath K. Die enossale Implantation von Hydroxylapatitkeramik und Tricalciumphosphatkeramik: Integration versus Substitution. Dtsche Zahnärztl Z 1984; 39: 970-976

Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. Clin Oral Implants Res 2005; 16: 156-160

Petrov SD, Xing Y, Khandelwal N, Drew HJ. A novel technique for osteotome internal sinus lifts with simultaneous placement of tapered implants to improve primary stability. J Oral Implantol 2014; 40: 607-613

Pizzolato P. Formalin pigment (acid hematin) and related pigments. Am J Med Technol 1976; 11: 436-440

Rahimi A, Heinemann F, Jäger A, Bourauel C. Biomechanische Untersuchungen des Einflusses von Geometrievarianten des tioLogic® Implantats. In: Dentaurum tiologic – Das Implantatsystem <https://www.dentaurum.de/files/989-958-10.pdf> (Zugriffsdatum: 27.03.2020)

Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. J Prosthodont Res 2013; 57: 3-14

Rea M, Lang NP, Ricci S, Mintrone F, González GG, Botticelli D. Healing of implants installed in over- or under-prepared sites - an experimental study in dogs. Clin Oral Implants Res 2015; 26: 442-446

Rüter A, Adams HA, Rüter-Trentz-Wagner (Hg.). Unfallchirurgie. München: Urban & Fischer, 2004

Sabeva E. Comparison between the influence of implant diameter and implant length on the primary stability. Scr Sci Med Dent 2018; 4: 36-41

Salmon P. Micro-CT 3D Image Analysis Techniques for Orthopedic Applications: Metal Implant-to-Bone Contact Surface and Porosity of Biomaterials. In: Leung KS, ed. A practical manual for musculoskeletal research. Singapore, Hackensack, NJ: World Scientific, 2008: 583–603

Schlegel AK, Donath K, Weida S. Histological findings in guided bone regeneration (GBR) around titanium dental implants with autogenous bone chips using a new resorbable membrane. *J Long Term Eff Med Implants* 1998; 8: 211-224

Schliephake H, Rödiger M, Phillips K, McGlumphy EA, Chacon GE, Larsen P. Early Loading of Surface Modified Implants in the Posterior Mandible - 5 Year Results of an Open Prospective Non-Controlled Study. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 188-195

Schmitz HJ, Fritz TR, Fuhrmann G, Gross U, Strunz V. Vergleichende biomechanische und histomorphometrische Untersuchungen des neuen Implantatmaterials HIP-Titan-Glaskeramik mit Glaskeramik, Titan und Titanlegierungen. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts-Chir* 1990; 14: 53-60

Schneidmueller D, Kertai M, Bühren V, von Räden C. Kirschner-Draht-Osteosynthese bei Frakturen im Kindesalter: Drähte versenken oder nicht?: Ergebnisse einer Umfrage zur Versorgungsrealität in Deutschland. *Unfallchirurg* 2018; 121: 817-824

Schroeder A. *Orale Implantologie: Allgemeine Grundlagen und ITI-System*; 490 zum Teil farbige Abbildungen in 918 Einzeldarstellungen. Stuttgart: Thieme, 1994

Schroeder A, Pohler O, Sutter F. Gewebsreaktion auf ein Titan-Hohlzylinderimplantat mit Titan-Spritzschichtoberfläche. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1976; 86: 713-727

Scharf HP, Rüter A, Pohlemann T, Marzi I, Kohn D, Günther KP. *Orthopädie und Unfallchirurgie. Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung*. München: Urban Fischer Verlag, 2011

Schwarz F, Herten M, Wieland M, Dard M, Becker J. Chemisch modifizierte, ultra-hydrophile Titanimplantatoberflächen. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2007; 11: 11-17

Schwenzer N, Ehrenfeld M, Eckelt U. *Zahnärztliche Chirurgie*. Stuttgart: Thieme, 2019

Sharma CP. *Biointegration of Medical Implant Materials – Science and designs*. Boca Raton: CRC Press, 2019

Shiffler K, Lee D, Rowan M, Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moy PK. Effect of length, diameter, intraoral location on implant stability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122: 193-198

- Simion M, Dahlin C, Rocchietta I, Stavropoulos A, Sanchez R, Karring T. Vertical ridge augmentation with guided bone regeneration in association with dental implants: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 86-94
- Skalak R. Biomechanische Betrachtungen: Gewebeintegrierter Zahnersatz. Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde. Berlin: Quintessenz-Verlag, 1985
- Smeets R. rhBMP-2 zur Knochenaugmentation bei transgingivaler Implantateinheilung. Inaugural-Dissertation, Technische Hochschule Aachen 2004
- Solar RJ, Pollack SR, Korostoff E. In vitro corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants. *J Biomed Mater Res* 1979; 13: 217-250
- Sollazzo V, Pezzetti F, Scarano A, Piattelli A, Bignozzi CA, Massari L, Brunelli G, Carinci F. Zirconium oxide coating improves implant osseointegration in vivo. *Dent Mater* 2008; 24: 357-361
- Spiekermann H, Donath K, Rateitschak KH. *Implantologie*. Stuttgart: Thieme, 1994
- Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, Kuhlisch E, Mai R. Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39: 585-592
- Stadlinger B, Korn P, Tödtmann N, Eckelt U, Range U, Bürki A, Ferguson SJ, Kramer I, Kautz A, Schnabelrauch M, Kneissel M, Schlottig F. Osseointegration of biochemically modified implants in an osteoporosis rodent model. *Eur Cell Mater* 2013; 25: 326-340
- Stadlinger B, Belibasakis GN, Bierbaum S. Implantatoberflächen und ihr Einfluss auf das periimplantäre Hartgewebe. *MKG-Chirurg* 2014; 7: 281-299
- Stehr C. Prävention zeigt Erfolg: Verbesserung in allen Altersgruppen. *DFZ* 2016; 60: 9
- Steinemann SG. Titanium - the material of choice?. *Periodontol* 2000 1998; 17: 7 - 21
- Stoppie N, van der Waerden JP, Jansen JA, Duyck J, Wevers M, Naert IE. Validation of microfocus computed tomography in the evaluation of bone implant specimens. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7: 87-94

Strub JR, Kern M, Türp JC, Witkowski S, Heydecke G, Wolfart S. Kombinierte und abnehmbare Prothetik, Implantologie, Nachsorge, Lebensqualität. Berlin: Quintessenz Verlag, 2011

Sverzut CE, Faria PEP, Magdalena CM, Trivellato AE, Mello-Filho FV, Paccola CAJ, Gogolewski S, Salata LA. Reconstruction of mandibular segmental defects using the guided-bone regeneration technique with polylactide membranes and/or autogenous bone graft: a preliminary study on the influence of membrane permeability. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 647-656

Tabassum A, Meijer GJ, Walboomers XF, Jansen JA. Evaluation of primary and secondary stability of titanium implants using different surgical techniques. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: 487-492

Tabata LF, Rocha EP, Barão VAR, Assunção WG. Platform switching: biomechanical evaluation using three-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 482-491

Taqi SA, Sami SA, Sami LB, Zaki SA. A review of artifacts in histopathology. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018; 2: 279

Telleman G, Albrektsson T, Hoffman M, Johansson CB, Vissink A, Meijer HJA, Raghoobar GM. Peri-implant endosseous healing properties of dual acid-etched mini-implants with a nanometer-sized deposition of CaP: a histological and histomorphometric human study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010; 12, 153-160

Tissue Regeneration Corporation, 2020: CenoMembrane. <http://trcir.com/en/g24/cenomembrane> (Zugriffdatum: 27.02.2020)

Toth A, Hasan I, Bourauel C, Mundt T, Biffar R, Heinemann F. The influence of implant body and thread design of mini dental implants on the loading of surrounding bone: a finite element analysis. *Biomed Tech* 2017; 62: 393-405

Trisi P, Berardini M, Falco A, Podaliri Vulpiani M. New Osseodensification Implant Site Preparation Method to Increase Bone Density in Low-Density Bone: In Vivo Evaluation in Sheep. *Implant Dent* 2016; 25: 24-31

Turkyilmaz I, Aksoy U, McGlumphy EA. Two alternative surgical techniques for enhancing primary implant stability in the posterior maxilla: a clinical study including bone density, insertion torque, and resonance frequency analysis data. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008; 10: 231-237

Ueyama Y, Ishikawa K, Mano T, Koyama T, Nagatsuka H, Suzuki K, Ryoike K. Usefulness as guided bone regeneration membrane of the alginate membrane. *Biomaterials* 2002; 23: 2027-2033

Urban IA, Jovanovic SA, Lozada JL. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration (GBR) in three clinical scenarios prior to implant placement: a retrospective study of 35 patients 12 to 72 months after loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24: 502-510

Vandeweghe S, Coelho PG, Vanhove C, Wennerberg A, Jimbo R. Utilizing micro-computed tomography to evaluate bone structure surrounding dental implants: a comparison with histomorphometry. *J Biomed Mater Res* 2013; 101: 1259-1266

Vervaeke S, Collaert B, De Bruyn H. Immediate loading of implants in the maxilla: survival and bone loss after at least 2 years in function. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 216-221

Wahl G. Implantations- und Belastungszeitpunkt. *Zahnmedizin up2date* 2012; 6: 19-31

Wang HL, Boyapati L. „PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent* 2006; 15: 8-17

Wang HL, Modarressi M, Fu JH. Utilizing collagen membranes for guided tissue regeneration-based root coverage. *Periodontol 2000* 2012; 59: 140-157

Watzinger F, Luksch J, Millesi W, Schopper C, Neugebauer J, Moser D, Ewers R. Guided bone regeneration with titanium membranes: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 312-315

Weber T. *Memorix Zahnmedizin*. Stuttgart: Thieme, 2016

Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of Titanium Surface Topography on Bone Integration: A Systematic Review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 172-184

Wilcox C, McNally SJ, Akhter MP, Sheets JL, Danforth JR, Chehal HK. Implant diameter: Effect on stress in bone: Finite element analysis. *J Dent Implant* 2013; 3: 87-90

Windisch P, Molnar B, 2017: Resorbierbare Barrieremembranen in der GBR und GTR. <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/implantologie/gtr-und-gbr/resorbierbare-barrieremembranen-in-der-gbr-und-gtr> (Zugriffsdatum: 05.07.2020)

Wolf R. Parodontale Wundheilung. In: Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, eds. *Parodontologie*. Stuttgart: Thieme, 2012

Yazdani J, Ahmadian E, Sharifi S, Shahi S, Maleki Dizaj S. A short view on nanohydroxyapatite as coating of dental implants. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 553-557

Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 844-852

Zitzmann NU, Schärer P, Marinello CP. Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 355-366

Zucchelli G, Mounssif I. Periodontal plastic surgery. *Periodontol 2000* 2015; 68: 333-368

9. Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. C. Bourauel, Stiftungsprofessur für Oralmedizinische Technologie, für die Bereitstellung dieser interessanten Fragestellung, sein stetiges Interesse am Fortschritt dieser Arbeit, seine fachliche und langjährige Betreuung und seine schnellen und unkomplizierten Rückmeldungen. Seine außerordentliche Motivation, seine wertvollen Ratschläge und die stets freundliche Arbeitsatmosphäre und Zusammenarbeit haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich Herrn Univ-Prof. Dr. med. dent. M. Frentzen für die kompetente fachliche Unterstützung, sowie Frau B. Schiermeyer-Dunkhase für ihre Hilfsbereitschaft und mühevollen Mitarbeit zum Gelingen dieser Arbeit.

Auch bei Herrn Dr. rer. nat. L. Keilig möchte ich mich für die wichtigen Denkanstöße zur Bearbeitung dieser Arbeit und seine fachliche Kompetenz bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. R. Bahrami für die freundliche Zurverfügungstellung des Tiermodells zur Anfertigung der Präparate und Durchführung des operativen Prozederes.

Frau Anna Weber danke ich von Herzen für die intensive und umfangreiche Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihr für die stetige Hilfsbereitschaft bei all meinen Fragestellungen, ihre zeitaufwändige Mitwirkung und ihr besonderes Engagement.

Vielen Dank an Lena und Tabea, dass ihr euch Zeit für die intensive Durchsicht meiner Doktorarbeit genommen habt.

Mein Dank gilt auch allen Anderen, die mir stets motivierende Worte geschenkt und mich in vielerlei Hinsicht moralisch unterstützt haben, diese Arbeit zu vollenden.

Mit Herz und Seele möchte ich mich auch bei meinen Freunden bedanken, die während des Studiums und auch danach immer an mich geglaubt haben. Dankeschön Caroline, Hayriye, Leo und Simon – ohne euch wäre ich niemals so weit gekommen.

Malin, Jelena und Patrick danke ich für unsere jahrelange Freundschaft.

Ich trage euch stets in meinem Herzen.

Im Besonderen danke ich meinen Großeltern Marcelline und Gerd. Auch danke ich meinen Schwestern Emilie und Marlène. Ich bin zutiefst dankbar und stolz, eure große Schwester sein zu dürfen. Den größten Dank möchte ich meinen Eltern Birgit und Björn Kaufner für eure immerwährende Begleitung auf meinem Lebensweg aussprechen. Ich danke euch für eure unendliche Geduld, eure Fürsorge, euer Verständnis und eure bedingungslose Liebe. Ohne euch wären mein Studium und meine Dissertation nicht möglich gewesen.