

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Radiologische Evaluation der Amelioration des Implantatbettes durch
Polylaktide. Eine Pilotstudie am Göttinger Minischwein.**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Dr. med. Norman Moser

aus

Donauwörth

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

Referent: PD Dr. med. Dr. med dent. Rudolf M. Gruber

Ko-Referent: PD Dr. med. Tim Walde

Promotor: Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „**Radiologische Evaluation der Amelioration des Implantatbettes durch Polylaktide. Eine Pilotstudie am Göttinger Minischwein**“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen,

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Definitionen und Grundbegriffe	1
1.1.1 Dentale Implantate	1
1.1.2 Primärstabilität	2
1.1.3 Osseointegration	2
1.2 Einflussfaktoren der Osseointegration	3
1.2.1 Patientenbezogene Faktoren	4
1.2.2 Implantationsabhängige Faktoren	9
1.2.3 Veränderungen am Implantatkörper	10
1.2.4 Veränderungen am Implantatbett	14
1.3 Polylaktide und BoneWelding	15
1.3.1 Zusammensetzung und Eigenschaften	16
1.3.2 Biodegradation	17
1.4 Evaluation der Einheilung von Implantaten	19
1.4.1 Drehmoment	19
1.4.2 Modalanalyse	20
1.4.3 Bildgebende Verfahren	21
1.4.4 Histologische Untersuchungen	23
1.5 Ziel der eigenen Untersuchung	25
2. Material und Methode	26
2.1 Das Großtiermodell Göttinger Minischwein	26
2.1.1 Wahl des Tiermodells	26
2.1.2 Versuchsgenehmigung	26
2.1.3 Tierhaltung	26
2.2 Versuchsplan	27
2.2.1 Narkoseverfahren	27
2.2.2 Operation 1: Zahnextraktion	28
2.2.3 Randomisierungsverfahren	28
2.2.4 Operation 2: Implantation	29
2.2.5 Euthanasie	29
2.3 Implantatmaterialien	30
2.3.1 Polylaktidhülse	30

2.3.2	Ultraschallschweißverfahren	30
2.3.3	Implantatsystem	31
2.4	Auswertung	31
2.4.1	Röntgenverfahren und Digitalisierung	31
2.4.2	Beurteilung der Knocheneinheilung: Klinisch-radiologisches Verfahren	32
2.4.3	Radiologische Knochenkontaktrate: Morphometrisch-radiologisches Verfahren	33
2.4.4	Statistische Auswertung	34
3.	Ergebnisse	36
3.1	Beurteilung der Knocheneinheilung	36
3.1.1	Intra-Klassen-Korrelation der verschiedenen Beurteiler	36
3.1.2	Klinisch-Radiologische Beurteilung der Implantateinheilung	37
3.1.3	Implantate des Oberkiefers	39
3.1.4	Implantate des Unterkiefers	41
3.2	Radiologische Knochenkontaktrate	43
3.2.1	Korrelation mit der Implantatkategorie	44
3.2.2	Knochenkontaktrate aller Implantate	44
3.2.3	Implantate des Oberkiefers	47
3.2.4	Implantate des Unterkiefers	49
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4.	Diskussion	52
4.1	Polylaktide in der Medizin	53
4.2	Radiologische Evaluation	53
4.3	Eigene Ergebnisse	54
4.3.1	Vergleich des Implantaterfolgs im Oberkiefer und im Unterkiefer	54
4.3.2	Polylaktid-Gruppen im Vergleich zu Referenzgruppen	56
4.4	Hypothesen zur Verschlechterung des Implantaterfolgs	57
4.4.1	Fehlendes Kontaktinterface Knochen-Implantat	57
4.4.2	Chemische Schädigung des Knochens	57
4.4.3	Thermische Schädigung des Knochens	58
4.4.4	Druckschädigung des Knochens	58
4.5	Hypothesen bezüglich des Tiermodells	59
4.5.1	Fehlende physiologische Belastung der Implantate	60
4.5.2	Fehlende Knochenkompromittierung	60
4.6	Verbesserungsmöglichkeiten des Versuchsansatzes	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Säurekatalytische Kondensation von Milchsäure in ihren Di-Ester	16
Abbildung 2: Kondensation zum Polymer nach Ringöffnung durch Temperatur und Druck.....	16
Abbildung 3: Präparation des Implantatstollens	30
Abbildung 4: SPI-ELEMENT Implantat	31
Abbildung 5: 6-Monats-Ergebnis Unterkiefer. Knöchernen Einheilung der Implantate.....	33
Abbildung 6: 12-Monats-Ergebnis Unterkiefer. Kortikaler Knochenrückgang.....	33
Abbildung 7: Radiologische Vermessung des Knochenkontakts mit dem Implantat.	34
Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 288 Implantate	39
Abbildung 9: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 144 Implantate im Oberkiefer	41
Abbildung 10: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 144 Implantate im Unterkiefer	43
Abbildung 11: Vermessung der Knochenkontaktrate	44
Abbildung 12: Ausmaß der Osteolysen aller Implantate	46
Abbildung 13: Ausmaß der Osteolysen der Oberkiefer-Implantate	48
Abbildung 14: Ausmaß der Osteolysen der Unterkieferimplantate	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Knochenstruktur nach Linkow.....	9
Tabelle 2: Klassifikation der Knochenstruktur nach Lekholm.	9
Tabelle 3: Klassifikation der Knochenstruktur nach Misch.....	9
Tabelle 4: Item-Statistik der verschiedenen Beurteiler.....	36
Tabelle 5: Justierte und unjustierte Intra-Klassen-Korrelation.	36
Tabelle 6: Implantateinheilung aller 288 Implantate über die Beobachtungsdauer	38
Tabelle 7: Implantateinheilung der 144 Oberkiefer-Implantate	40
Tabelle 8: Implantateinheilung der 144 Unterkiefer-Implantate	42
Tabelle 9: Knochenkontaktrate und Osteolysestrecke aller Implantate	45
Tabelle 10: ANOVA-Analyse zum Einfluss von Behandlungsart, Standzeit und Lokalisation.	46
Tabelle 11: Knochenkontaktrate und Osteolysestrecke der Implantate im Oberkiefer	47
Tabelle 12: Osteolysen der Oberkiefer-Implantate	48
Tabelle 13: Knochenkontaktrate und Osteolysestrecke der Implantate im Unterkiefer	49
Tabelle 14: Ausmaß der Osteolysen der Implantate im Unterkiefer.	51

Abkürzungsverzeichnis

AI	<i>apposition index</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
CT	Computertomographie
DVT	dentale oder digitale Volumentomographie
ICC	<i>inter-class correlation</i>
NBHI	<i>new bone healing index</i>
OK	Oberkiefer
PLA	<i>polylactid acid</i> auch: Polymer aus untereinander vernetzten Milchsäureestern
PLLA	Poly-L-Laktid
PDLA	Poly-D-Laktid
PDLLA	Poly-D,L-L-Laktid
RTT	<i>reverse torque test</i>
UK	Unterkiefer

1. Einleitung

1.1 Definitionen und Grundbegriffe

1.1.1 Dentale Implantate

Implantate werden im medizinischen Bereich als alloplastische Fremdkörper definiert, die zur Ausübung von Ersatzfunktionen in den menschlichen Körper eingebracht werden. Im zahnärztlichen Bereich werden hierunter meist metallische oder keramische Materialien verstanden, die zum Ersatz einzelner oder mehrerer verlorener Zähne implementiert werden (Pschyrembel 1998). Diese Verwendung wurde erstmalig bei präkolumbischen Völkern beobachtet und durch archäologische Forschung bestätigt. In der Folgezeit wurde diese Technologie von verschiedenen Kulturen durch die Verwendung weiterer Materialien, wie von Knochen, Tier- und Menschenzähnen sowie Metallen, angewendet und weiterentwickelt (Ring 1995).

In der modernen Zeit begannen die ersten Versuche in der zahnärztlichen Implantologie in den 1940er Jahren mit dem Einbringen subperiostaler metallischer Implantate. Die industrielle Herstellung dentaler Implantate steigerte sich deutlich mit der Entdeckung von Brånemark, der in seinen Forschungen zur intravitalen Mikroskopie Tieren Titankäfige implantierte und dabei feststellen konnte, dass ein Knochen mit Reintitan einen innigen Kontakt herstellt (Brånemark et al. 1969). Dieser Prozess wurde durch Brånemark als „Osseointegration“ bezeichnet und stellt die heute akzeptierte Grundvoraussetzung für den Erfolg einer Implantation dar. Ab den 1980er Jahren errang das Gebiet der Implantologie zunehmend Akzeptanz in der Zahnmedizin, schließlich erfolgte im Jahre 1988 die Zulassung von Zahnimplantaten aus Titan durch die *U.S. Food and Drug Agency* der Vereinigten Staaten von Amerika (Sullivan 2001).

Seit dem Beginn der dentalen Implantologie sind verschiedenste Implantatsysteme und chirurgische Techniken entwickelt worden, durch die das Verfahren deutlich optimiert wurde. Heute wird eine Überlebensrate dentaler

Implantate von mehr als 90 % über einen Zeitraum von 10 Jahren erreicht (Simonis et al. 2010).

1.1.2 Primärstabilität

Primärstabilität ist definiert als die Festigkeit der Verankerung des Implantats im aufnehmenden Knochen unmittelbar nach dem chirurgischen Einbringen. Ein Implantat wird dann als „primärstabil“ bezeichnet, wenn es keine Mikromobilität zulässt und durch eine rigide Fixation im Knochen gekennzeichnet ist (Brånemark et al. 1985). Die Primärstabilität ist von der chirurgischen Technik abhängig, vom Design des Implantats sowie von den mechanischen und physiologischen Eigenschaften des Implantationslagers. Die charakteristischen biomechanischen Eigenschaften des Knochens werden im Verlauf der vorliegenden Arbeit detailliert erläutert.

Sowohl die Primärstabilität als auch die Osseointegration werden durch einen möglichst geringen Spalt und den dadurch engen Kontakt zwischen Implantatoberfläche und Knochenlager begünstigt. Hierbei wird bei der Implantation eine minimale Spaltbreite angestrebt. Aus geringer Knochenqualität und -quantität resultieren häufig breitere Spalten mit reduzierter Knochen-Implantat-Kontaktrate. Weiterhin wird erwartet, dass ein breiterer Spalt zwischen Implantat und Knochen zu einer erhöhten Mobilität des Implantats führt und die Bildung von fibrösem Narbengewebe um das Implantat stimuliert wird (Cameron et al. 1976; Futami et al. 2000). Bei Mikrobewegungen von 500 µm konnte nur noch eine bindegewebige Einheilung beobachtet werden (Søballe et al. 1992; Brunski et al. 2000).

1.1.3 Osseointegration

Unter Osseointegration versteht man die biologische Integration eines Implantats im Knochen. Erweiterte Definitionen des Begriffs Osseointegration fordern zusätzlich die direkte Assoziation von vitalem, organisiertem Knochen um ein alloplastisches Material ohne Interposition von Binde- oder Entzündungsgewebe (Brånemark et al. 1977; Simons et al. 1993). So steht die Osseointegration in einer direkten Relation mit einer erfolgreichen

primärstabilen Insertion und ermöglicht so die sekundäre und definitive Stabilität des Implantats.

Der Prozess der Osseointegration kann mit den Vorgängen bei der Frakturheilung verglichen werden, da die Knochenmatrix und Knochenzellen, die sich im Gebiet des Implantatlagers befinden, zunächst zerstört werden. Durch die parallel ablaufende Schädigung von Blutgefäßen kommt es zur extravaskulären Formation eines Blutgerinnsels. Nekrotische Zellen werden durch die Aktivität von Makrophagen beseitigt und das neu eingesetzte Implantat wird durch ein Fibringerüst umhüllt. In diesem Gerüst formieren sich im Verlauf der Heilung Kapillaren, Kollagenfasern, mesenchymale Stammzellen und Präosteoblasten (Tuan 2011). Im Gegensatz zur allgemeinen Frakturheilung bildet sich im Idealfall zwischen Knochen und Implantatoberfläche durch desmale Ossifikation ein Geflechtknochen und durch die Entwicklung von Chondroblasten in der Reparaturzone findet simultan auch eine enchondrale Ossifikation bei der Osseointegration eines Implantats statt.

Im physiologischen Verlauf der Wundheilung, beispielsweise bei der Frakturheilung, aber auch Einheilung dentaler Implantate, wird der Geflechtknochen letztendlich durch Lamellenknochen ersetzt und somit die ursprüngliche Struktur des Knochens wieder hergestellt (Junqueira et al. 2004). In der Implantologie wird dieser Prozess als „Remodeling“ bezeichnet.

1.2 Einflussfaktoren der Osseointegration

Die erfolgreiche Osseointegration der Implantate hängt von zahlreichen Faktoren ab. Diese umfassen, beginnend mit dem allgemeinen Zustand des Patienten, eine Vielzahl von Parametern, wie die intraorale Situation, die makro- und mikrostrukturellen Knochencharakteristika, den Moment der Implantation selbst sowie den postoperativen Ablauf der Wundheilung. Auch das verwendete Implantatsystem mit seinen Oberflächenmerkmalen sowie die prothetische Versorgung beeinflussen das kurzfristige und langfristige Ergebnis. Die Kombination und Summation all dieser Faktoren steuern den Erfolg oder das Scheitern der Implantattherapie.

1.2.1 Patientenbezogene Faktoren

Bezüglich der patientenbezogenen Faktoren erfolgt eine Differenzierung in die systemischen und die lokalen Faktoren. Insbesondere die relevanten systemischen individuellen Faktoren üben einen erheblichen Einfluss auf die Charakteristiken des Implantatlagers aus.

1.2.1.1 Systemische Faktoren

Bei den systemischen Faktoren handelt es sich um ein heterogenes Kollektiv, bei dem es schwerfällt, eine Unterteilung nach einheitlichen Kriterien vorzunehmen (van Steenberghe et al. 2003). Trotz der in der Literatur kontrovers geführten Diskussionen ist der Einfluss bestimmter systemischer Faktoren und Grunderkrankungen auf die Wundheilung und Osseointegration unstrittig. In diesem Zusammenhang sind insbesondere der Diabetes mellitus (Devlin et al. 1996), Autoimmunerkrankungen (Binon und Fowler 1993; Isidor et al. 1999) sowie hämatologische und kardiovaskuläre Erkrankungen (Curtis 1996; Khadivi et al. 1999) zu nennen. Daneben werden in einer Vielzahl von *case reports* unterschiedlichste Krankheiten und deren negativer Einfluss auf die Osseointegration diskutiert, einheitliche Aussagen können aber nicht getroffen werden (Elsubeihi und Zarb 2002; Penarrocha et al. 2007).

Osteoporose

Die Osteoporose gehört zu den häufigsten systemischen Erkrankungen der Frau. Die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren beträgt 7 %, und es ist eine Steigerung auf 19 % im Alter von 80 Jahren zu erwarten. Die Osteoporose ist durch eine reduzierte Knochenmasse mit qualitativer und quantitativer Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochenaufbaus gekennzeichnet (Ding 2000; Dachverband Osteologie 2009). Ein osteoporotischer Knochen zeigt neben einer erhöhten Neigung zur Fraktur noch weitere negative Veränderungen im Hinblick auf Knochenwachstum und Remodellierung, die eine erfolgreiche Implantation erschweren können (Blomqvist et al. 1996).

In den meisten Patientenfällen wird ein kompromittierter Knochen als Manifestation einer Osteoporose beobachtet. Der pathophysiologische

Mechanismus der Osteoporose ist nicht endgültig geklärt, gekennzeichnet ist die Osteoporose durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen Knochenneubildung und Knochenresorption. Dieser Prozess wird als Knochenremodellation bezeichnet (Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis 1993). Diese Remodellation findet kontinuierlich statt, korrigiert Mikrofrakturen des Knochens und erbringt die belastungsabhängige Adaptation des Knochenskeletts. Osteoblasten und Osteoklasten steuern die Remodellation, indem der Knochen, der von Osteoklasten resorbiert wird, durch die Aktivität der Osteoblasten durch Mineralisation erneuert wird (Meghji 1992).

Pathomechanismus der Osteoporose

Die Aktivitätsrate von Osteoblasten und Osteoklasten steht in einem fein regulierten Gleichgewicht zueinander und wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, wobei das Protein RANK-Ligand (RANKL) eine zentrale Rolle spielt. Die Bindung von RANKL an RANK (ein Rezeptor an der Oberfläche von Osteoklasten) steigert die Rekrutierung und Aktivität von Osteoklasten und damit die Knochenresorptionsrate. Gegenläufig regulieren Osteoprotegerin (OPG) und Östrogen, die sich kompetitiv an RANKL binden können und somit die osteoklastenfördernde Bindung RANKL-RANK verhindern (Boyce und Xing 2007; Trouvin und Goeb 2010; Dempster et al. 2012).

Östrogen, ein Steroidhormon, repräsentiert das wichtigste Sexualhormon der Frau, wird aber auch bei den Männern in geringen Mengen produziert. Es erreicht unterschiedliche Konzentrationen im Zyklus und in der Lebensspanne der Frau. Ab der Menopause lassen die endokrinen Funktionen nach, eine Senkung des Östrogenspiegels ist die Folge (Riggs et al. 1998; Seeman 2004). Die hormonell bedingte Osteoporose ist die häufigste Form der Osteoporose und führt dazu, dass die Frauen, die älter als 50 Jahre sind, eine Risikogruppe darstellen. Weitere Ursachen sind in der Ernährung und im Lebensstil zu finden. Daneben gelten die Einnahme von Medikamenten, welche als unerwünschte Wirkung die Osteoporose (insbesondere Glukokortikoide) fördern, sowie Grunderkrankungen, wie die Zöliakie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und

die renale tubuläre Azidose, als Risiken für das Auftreten der Erkrankung (Fitzpatrick 2002; Painter et al. 2006; Miller 2012).

Im Kieferknochen sind bei Vorliegen einer Osteoporose eine erhöhte Knochenresorption und eine reduzierte Knochendichte zu erwarten. Die Knochenpongiosa scheint empfindlicher auf metabolische Veränderungen zu reagieren als die Knochenkompakta. Verschiedene Autoren sind der Ansicht, dass die erhöhte Vaskularität und der erhöhte Kontakt zwischen den Knochenzellen und extrazellulären Flüssigkeiten in der Spongiosa dafür verantwortlich sind (Ammann und Rizzoli 2003; Bono und Einhorn 2003). Demzufolge ist in der Maxilla eine schlechtere Knochenqualität als in der Mandibula zu erwarten.

Im Tiermodell zeigt sich, dass Implantationen im osteoporotischen Kiefer eine verminderte Rate an erfolgreicher Osseointegration im Vergleich zum gesunden Knochen aufweisen (Hayashi et al. 1994; Duarte et al. 2003; Cho et al. 2004). Weiterhin lässt sich eine zeitliche Verzögerung des Heilungsprozesses um ca. 50 % nachweisen (Nasu et al. 1998; Fini et al. 2002; Okamura et al. 2004). Eine Übertragung der tierexperimentellen Daten auf Menschen ist aber nur bedingt möglich, jedoch wiesen Untersuchungen von August einen erhöhten Implantatverlust bei postmenopausalen Frauen nach (August et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse bei osteoporotischen Patienten konnten durch die Arbeitsgruppen von Blomqvist und Moy erbracht werden (Blomqvist et al. 1996; Moy et al. 2005). Um ein gesichertes Evidenzlevel für die Einschätzung des Risikos zu erhalten, fehlen aber derzeit aussagekräftige Studien (Bornstein et al. 2009).

Medikamentöse Beeinflussung des Knochenmetabolismus

Bei einer Vielzahl von Medikamenten und metabolischen Erkrankungen verändert sich der Knochenmetabolismus. Bei den medikamentösen Ursachen ist die Gabe von Phenytoin (McCord et al. 1992) und Kalziumantagonisten (Fu et al. 1999; Shen et al. 2001) zu nennen. In den letzten Jahren zeigt sich die stetig zunehmende Bedeutung der Gabe von Bisphosphonaten (Grant et al. 2008) sowie von Medikamenten, welche direkt in den Knochenstoffwechsel eingreifen (Denusomab als RANKL-Inhibitor) (Hellstein 2014).

1.2.1.2 Lokale Faktoren

Nach der aktuellen Literatur sind die Knochenmorphologie und die Knochenqualität des Implantat-Empfänger-Knochens die aussagekräftigsten Faktoren des Erfolgs der Osseointegration.

Der Einfluss lokaler Faktoren, wie eine mangelhafte Mundhygiene, der Genuss oder Missbrauch von Nikotin sowie eine hiermit assoziierte Parodontitis, wird in der Literatur ausführlich diskutiert (Heitz-Mayfield und Huynh-Ba 2009; Mombelli et al. 2012). Die Größe des Einflusses wird jedoch sehr kontrovers beurteilt. Bei derartig exponierten Patienten werden eine verlängerte Wundheilungszeit sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko erwartet. Langfristig bestehen die erhöhte Inzidenz einer Periimplantitis und das erhöhte Risiko eines Implantatverlustes (Moy et al. 2005; Van der Weijden et al. 2005; Schou et al. 2006).

Iatrogene lokale Faktoren, wie zum Beispiel eine Strahlentherapie als therapeutische oder adjuvante Begleitmaßnahme bei Malignomerkrankungen, nehmen ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Osseointegration. Durch die höhere Strahlenempfindlichkeit der Osteoblasten gegenüber den Osteoklasten wird das Gleichgewicht der Remodellation hin zu einer Verminderung der Knochendichte verschoben. Die Gefäßversorgung des Knochens leidet parallel unter einer progressiven Okklusion und Obliteration (Grabham und Sharma 2013). Langfristig zeigt das bestrahlte Knochenmark eine erhebliche Azellulärität, einen ausgeprägten Verlust von Blutgefäßen, einen fibrotischen Umbau und eine fettige Degeneration. Alle diese Veränderungen gehen mit einer Reduktion bis hin zum Verlust der Abwehr einher und erhöhen das Infektionsrisiko. Chirurgische Eingriffe im bestrahlten Gebiet können zu einer Osteoradionekrose führen, die sich klinisch mit Schmerzen, Fisteln und pathologischen Frakturen manifestiert (Marx und Johnson 1987; Vissink et al. 2003; Nabil und Samman 2012).

1.2.1.3 Implantationslager

Der vorhandene Knochen und dessen Dichte weisen bereits in der normalen physiologischen Bandbreite eine hohe anatomische Variabilität auf. Auch bei

normalen Verhältnissen sind interindividuelle Unterschiede und ein intraoral ungleichmäßig verteiltes Knochenangebot einzukalkulieren, die den Erfolg der Osseointegration beeinflussen. So berichtet Moy 2005 in einer retrospektiven Studie von 4680 Implantaten über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren über einen häufigeren Implantatverlust in der Maxilla im Vergleich zur Mandibula. Weiterhin kam es im posterioren Bereich sowohl im Ober- und Unterkiefer zu mehr Verlusten als im anterioren Bereich (Moy et al. 2005).

Anatomisch benachbarte und zu schützende Strukturen (beispielsweise der Nasenboden, der Canalis incisivus und der Sinus maxillaris in der Maxilla oder der Canalis alveolaris inferior in der Mandibula) können die Implantation erschweren oder erfordern erweiterte Maßnahmen, die die Implantation erst ermöglichen. Allerdings wird in denjenigen Fällen, in denen eine Augmentation zur Knochenvermehrung notwendig war, über einen erhöhten Implantatverlust berichtet (Liddel und Klineberg 2011).

Die Morphologie des Kieferkammes steht in direkten Zusammenhang mit dem Zahnhalteapparat und den Zähnen. Nach der Zahnextraktion findet ein kontinuierlicher resorptiver Umbau des Alveolarkammes mit entsprechendem Verlust an Knochenhöhe und -breite statt. Obwohl der genaue Mechanismus noch diskutiert wird, ist gegenwärtig die Hypothese akzeptiert, dass durch die fehlende Bezahnung keine Zugbelastung auf den Kieferknochen ausgeübt wird und diese fehlende, den Knochenaufbau stimulierende Funktion zu einer Atrophie des Knochens führt (Hansson und Halldin 2012). Als weiterer Faktor, der die Atrophie des Alveolarfortsatzes fördert, wird die veränderte Durchblutung des Knochens nach Wegfall des parodontalen Gefäßplexus diskutiert. Ein lang bestehender zahnloser Kiefer stellt somit eine entscheidende Herausforderung der Implantologie dar (Werbitt und Goldberg 1992; Araújo et al. 2005).

Für eine systematische Beschreibung der vorhandenen Knochensituation sind verschiedene Klassifikationen etabliert. Nach Linkow werden drei Klassen morphologischer Knochenstrukturen differenziert (Tabelle 1), (Linkow und Chercheve 1970). Nach Lekholm wird der Knochen der anterioren Maxilla und Mandibula nach seiner Morphologie in vier Gruppen unterteilt (Tabelle 2),

(Lekholm 1985) In der Klassifikation nach Misch wird der Knochen, vergleichbar mit Lekholm, ebenfalls in vier Gruppen eingeteilt (Tabelle 3), (Misch und Judy 1987).

Klassifikation	Kennzeichen
Klasse I	Dichter Spongiosaknochen mit kleinen intertrabekulären Lakunen
Klasse II	Erweiterte intertrabekuläre Lakunen der Spongiosa mit organisiertem Knochenmuster
Klasse III	Spongiosaknochen mit weitflächigen knochenmarkgefüllten Lakunen

Tabelle 1: Klassifikation der Knochenstruktur nach Linkow.

Klassifikation	Kennzeichen
Q1	Dichter homogener kortikaler Knochen um einen kleinen Spongiosakern
Q2	Breiter dichter kortikaler Knochen um einen dichten Spongiosakern
Q3	Dünner kortikaler Knochen um einen dichten Spongiosakern
Q4	Dünner kortikaler Knochen um einen Spongiosakern von geringer Dichte

Tabelle 2: Klassifikation der Knochenstruktur nach Lekholm.

Klassifikation	Kennzeichen
D1	Vorwiegend dichter kortikaler Knochen
D2	Kombinierter externer kortikaler Knochen mit interner grobkörniger Spongiosa
D3	Porös dünner kortikaler Knochen mit feinkörniger Spongiosa
D4	Kein oder nur geringfügiger Anteil von dünnem kortikalem Knochen mit feinkörniger nicht dichter Spongiosa

Tabelle 3: Klassifikation der Knochenstruktur nach Misch.

1.2.2 Implantationsabhängige Faktoren

Zur Verbesserung der Einheilung dentaler Implantate im kompromittierten Knochen werden Veränderungen an den Implantateigenschaften, in der Operationstechnik sowie in den Modifikationen des Knochenlagers vorgenommen.

Um die Knochenheilung zu begünstigen, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Werkstoffe und unterschiedliche Designs dentaler Implantate auf den Markt gebracht.

Bei den Werkstoffen sind Metalle und Legierungen von Keramiken, Polymeren und kohlenstoffhaltigen Gerüsten zu differenzieren. Eingeteilt werden die verschiedenen Implantatwerkstoffe nach ihrer Biokompatibilität und der Reaktion des periimplantären Knochens. Trotz der theoretischen Vielfalt der Möglichkeiten haben sich seit Beginn der Implantologie die Titanimplantate mit Erfolg etabliert und gelten heutzutage als Goldstandard.

Titan, ein unedles und sehr reaktives Metall, bildet bei Kontakt mit Sauerstoff aus der Luft und aus Gewebeflüssigkeiten sehr schnell eine sehr stabile Oxid(schutz)schicht. Durch das Titanoxid an der Oberfläche verhält sich Titan passiv gegenüber weiteren Veränderungen und ist durch eine hohe Korrosionsfestigkeit sowie eine gute Biokompatibilität gekennzeichnet. Mechanisch bietet das Material eine hohe Festigkeit, die durch Legierungen noch weiter verbessert werden kann. Titan erlaubt auch eine Veredelung der Oberfläche durch verschiedenste Beschichtungen, die zur Stabilisierung der Oberflächeneigenschaften sowie der Modifikation der Oberflächentextur dienen (Albrektsson und Sennerby 1991; Albrektsson et al. 2008).

Seit der flächendeckenden Akzeptanz der dentalen Implantologie sind verschiedene Systeme von unterschiedlichen Herstellern auf den Markt gebracht worden. Hierbei wurden neben Veränderungen der Makrostruktur des Implantats auch Modifikationen der Oberflächentextur vorgenommen (Jokstad et al. 2003; Mazzo et al. 2012).

1.2.3 Veränderungen am Implantatkörper

Ziel aller Veränderungen der Implantatkörper ist das Erreichen einer verbesserten Stabilität, um letztendlich die Osseointegration des Implantats auch bei ungünstiger und defizitärer Knochenqualität zu gewährleisten. Die Modifikationen der verschiedenen Implantatsysteme lassen sich in verschiedene Makro- und Mikrogeometrien sowie in unterschiedliche

Beschichtungen der Implantatoberflächen unterteilen (Steigenga et al. 2003). Im Vordergrund der aktuellen implantologischen Forschung stehen besonders Veränderungen der Oberfläche der Implantate.

1.2.3.1 Makroretentives Design

In der Geschichte der Implantologie hat eine Abkehr von den flächig auf der Knochenoberfläche abgestützten Implantatformen, wie den subperiostalen Gerüstimplantaten, seit den 1930er Jahren (Goldberg und Gershkoff 1949; Obwegeser 1959) und den flächig im Knochen verankerten dünnen Blattimplantaten ab den 1950er Jahren stattgefunden (Linkow 1968; Linkow 1970). In den Langzeitbeobachtungen konnte bei diesen Implantattypen eine hohe Rate an bindegewebiger Einheilung festgestellt werden, sodass ein hoher Prozentsatz aufgrund zusätzlicher osteolytischer Prozesse wieder entfernt werden musste.

Die heute verwendeten Konstruktionsprinzipien für dentale Implantate beruhen auf rotationssymmetrischen Grundkörpern, welche in unterschiedlichem Ausmaß versuchen, die natürliche Wurzelform des Zahnes nachzuahmen. Die üblichen Formen verwenden konische, zylinderförmige oder zahnwurzelförmige (rotationsellipsoide) Grundformen, die mit Gewindegängen versehen werden.

Konische Schraubenformen erleichtern das Eindrehen, da das größte Drehmoment erst am Ende des Einschraubprozesses erreicht wird, während Zylinderformen mit einem konstanten Drehmoment eingebracht werden können. Wurzelförmige Implantate ähneln den natürlichen Zähnen am meisten und sind im sichtbaren Bereich von Vorteil. Durch die Kombination verschiedener Gewindearten kann das notwendige Drehmoment weiter fein gesteuert werden, um Belastungsspitzen zu vermeiden (Abuhussein et al. 2010; Eraslan und Inan 2010).

1.2.3.2 Mikroretentive Verankerung

Die mikroretentive Verankerung behandelt die Verbindung zwischen dem Knochen und dem Implantat auf der Zellebene. Ziel der Modifikation ist eine zeitlich reduzierte Einheilphase der Implantate durch optimale Voraussetzungen

für die Anlagerung von Knochenzellen. Hierbei sollen die Knochenzellen an die Rauigkeit der Oberfläche des Implantats heranwachsen. Die Vergrößerung der Oberfläche durch Erhöhung der Rauigkeit, beispielsweise durch Sandstrahlen, verbessert die Osseointegration (Le Guehenec et al. 2007). Es zeigte sich, dass, je feiner die Oberfläche aufgeraut wurde, eine umso höhere Knochenkontaktrate erreicht werden konnte (Schwarz et al. 2009), letztendlich hat sich eine Rau- und Porentiefe von 130 nm als optimal herausgestellt (Wennerberg und Albrektsson 2009).

Die mikroretentive Verankerung ist für die dauerhafte Osseointegration und die biomechanischen Eigenschaften verantwortlich. Eine erfolgreiche Osseointegration wird durch eine hohe Primärstabilität ermöglicht und zeichnet sich durch Wachstum von organisiertem Knochen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Implantat aus (Lemons 2004; Junker et al. 2009). Nahezu alle derzeit auf dem Markt befindlichen Implantatsysteme kombinieren sowohl makro- als auch mikroretentive Elemente.

1.2.3.3 Oberflächenmodifikation

Die biologischen Eigenschaften von Titan als Implantatwerkstoff werden hauptsächlich durch seine Oberfläche bestimmt und nicht durch das Material selbst. Zur Modifikation werden physikalische und chemische Veränderungen herangezogen, eine Trennung beider Verfahren ist jedoch nicht möglich, da die verwandten physikalischen Techniken letztendlich auch Einfluss auf die chemischen Reaktionen und Bindungen der Oberfläche ausüben können.

Unbehandelte oder maschinerte Oberfläche

In der industriellen Herstellung erhalten Implantate durch spanabhebende Verfahren sehr glatte Oberflächen. Derartige Implantate waren über Jahrzehnte der Goldstandard und erforderten Einheilzeiten von mehreren Monaten (Coelho et al. 2009). Die Einheilung von Implantaten mit maschinerten Oberflächen ist bei Weitem am besten statistisch evaluiert und somit statistisch abgesichert (Albrektsson und Sennerby 1991; Albrektsson et al. 2008).

Additive Verfahren

Das Aufbringen von Hydroxylapatit führt zu einer zumindest kurzfristigen Verbesserung der Osseointegration mit sehr schneller Einheilung (Ong und Chan 2000). Aufgrund der Periimplantitis-Gefahr durch die hohe Anfälligkeit für eine bakterielle Besiedelung von freiliegendem Hydroxylapatit sowie durch den technisch schwierigen Verbund des Hydroxylapatits mit Titan wurden jedoch die Erfolgsraten reiner Titanimplantate nicht erreicht (Wang et al. 1996).

Ein weiterer Weg zur additiven Oberflächenkonturierung war die Beschichtung durch Titanplasma. Hierbei wird Titanpulver auf die Oberfläche der Implantate durch einen Plasmastrahl aufgeschmolzen, woraus eine sehr raue Oberfläche resultiert (Cunha et al. 2014).

Ablative Verfahren

Es haben sich verschiedene Wege zur ablativen Oberflächenveränderung etabliert. Durch anodische Oxidation kann eine mittlere Rauigkeit auf der Oberfläche des Titankörpers erreicht werden. Hierfür wird der Implantatkörper als Anode in einer Elektrolytlösung geschaltet und in einer elektrochemischen Reaktion die Oxidschicht vergrößert. Gleichzeitig ist es bei diesem Verfahren möglich, durch die Anwendung verschiedener Elektrolytlösungen ohne zusätzliche Farbstoffe eine Farbmarkierung der Oberfläche zu erreichen.

Eine weitere Aufrauung der Oberfläche kann durch Sandstrahlung oder durch Ätzen der Oberfläche unter Einsatz verschiedener Säuren erfolgen. Bei den heute am häufigsten verwendeten Implantaten werden beide Verfahren miteinander kombiniert, wodurch eine raue hydrophile Mikrostruktur entsteht (Orsini et al. 2000).

Biomimetische Verfahren

Mit dem Ziel, das Knochenwachstum durch Osteoinduktion zu fördern, werden biomimetische Beschichtungen mit unterschiedlichen Molekülen angewandt. Eine biomimetische Oberfläche versucht, das alloplastische Implantat dem Knochen ähnlicher zu machen und dadurch die Einheilung zu erleichtern und zu beschleunigen.

Weiterhin eignet sich die bereits erwähnte anodische Oxidation auch dazu, bioaktive Moleküle, welche eine Osteoinduktion fördern, zu integrieren (Simka 2011).

Beispielweise konnte durch die Beschichtung der Implantatoberfläche mit Kalziumphosphat-Kristallen im Tierversuch eine verbesserte Knochen-Implantat-Kontaktrate erreicht werden (Franco et al. 2008). Bei der Beschichtung mit Kalziumphosphat von zweifach säuregeätzten Implantatkörpern konnte jedoch kein Vorteil der zusätzlichen Beschichtung nachgewiesen werden (Schliephake et al. 2009a).

Durch die Eingliederung verschiedener Proteine und Wachstumsfaktoren, die als induktive Anker-elemente zwischen den verschiedenen Zellarten (Osteoblasten und Fibroblasten) und der Implantatoberfläche fungieren (Bernhardt et al. 2005; de Jonge et al. 2008; Junker et al. 2009), können intrazelluläre Signalwege aktiviert werden. Es wird angenommen, dass dadurch eine direkte Beeinflussung der Zellregulation von der Genexpression hin zu einer optimierten Zellmigration und –morphologie eine erhöhte Proliferation und eine verlängerte Überlebenszeit der Zelle möglich sind (Schliephake et al. 2006; Schliephake et al. 2009b; Bhattarai et al. 2013; Al-Hezaimi et al. 2014; Pyo et al. 2014).

1.2.4 Veränderungen am Implantatbett

Mögliche perioperative Modifikationen des Knochenlagers, abgesehen von Knochenaugmentationen, wie beispielsweise der Kondensationstechnik nach Summers (Summers 1998) werden derzeit nur in geringem Maße untersucht. Perioperative Veränderungen am Knochen selbst stellen eine neue bisher wenig erforschte Möglichkeit dar, die Reaktion eines beeinträchtigten, erkrankten Knochens auf eingebrachte Implantate zu verbessern. Einige Forschungsgruppen vergleichen verschiedene Techniken der Präparation des knöchernen Implantatbettes (Cano und Campo 2012) mit gleichzeitiger Gabe von Medikamenten. Kontrovers diskutiert wird unter anderem die lokale Anwendung von Bisphosphonaten (Abtahi et al. 2013) und Antibiotika. Alle

diese Maßnahmen sind jedoch derzeit nicht in der Routine etabliert (Chiu et al. 2013; Herberg et al. 2014).

Eine Veränderung der Knochencharakteristik durch Einbringen alloplastischer Materialien zur Verbesserung der primären Stabilität dentaler Implantate wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben.

1.3 Polylaktide und BoneWelding

Auf der Suche nach vom Körper abbaubaren Materialien für die Verwendung in der Medizin wurden in den letzten 40 Jahren verschiedenste Werkstoffe untersucht. Die Verwendung biologisch abbaubarer Materialien versprach Vorteile gegenüber metallischen Biomaterialien. Hierbei rückten die erstmalig 1845 von Théophile-Jules Pelouze beschriebenen Polylaktide in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung (Benninga 1990). Polylaktide sind vom Körper abbaubare Polymere der Milchsäure. Aufgrund der höheren mechanischen Stabilität von Polylaktid im Vergleich zu resorbierbaren Polymeren, wie Polyglykol und Polydioxanon, rückte dieses in den Vordergrund der vielversprechenden Werkstoffe (Suzuki und Ikada 2010).

In der orthopädischen Chirurgie ist die osteosynthetische Verbindung von geschädigtem, meist osteoporotisch verändertem Knochen ein alltägliches Problem. Hier wurden bereits Verfahren untersucht, die den geschwächten Knochen stabilisieren können, um eine stabile Verankerung von Schrauben im Knochen zu ermöglichen (BoneWelding). In einigen Studien konnten hierfür Polylaktidpolymere, welche sich unter Einwirkung von Ultraschallwellen verflüssigen, verwendet werden (Mai et al. 2007; Langhoff et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit soll dieses Prinzip der Verstärkung des Knochens auf die dentale Implantologie übertragen werden. Dazu wird das Einbringen von Polylaktidhülsen in den Implantatstollen vor dem Einsetzen der Implantate untersucht. Es sollen bessere Voraussetzungen zur Erreichung der Primärstabilität des Implantates im kompromittierten Knochen geschaffen werden, um die Einheilung und ossäre Integration zu verbessern.

1.3.1 Zusammensetzung und Eigenschaften

Milchsäure (2-Hydroxypropansäure) kann durch eine säurekatalytische Kondensation in einen zyklischen Diester („Laktid“) umgewandelt werden (Abbildung 1). Dieses Laktid kann durch Hitze (Temperaturen zwischen 140 °C und 180 °C in Anwesenheit von Zinnverbindungen) und Druck nach einer Ringöffnung in einer Kondensationsreaktion in ein Polyester-Polymer umgewandelt werden (Abbildung 2). Die vernetzten Ester der Milchsäure (Polylaktide, englisch „poly lactic acid“, abgekürzt PLA) bilden ein resorbierbares Polymer, das außerordentlich biokompatibel ist (Gourlay et al. 1978; Rice et al. 1978; Bendix 1998).

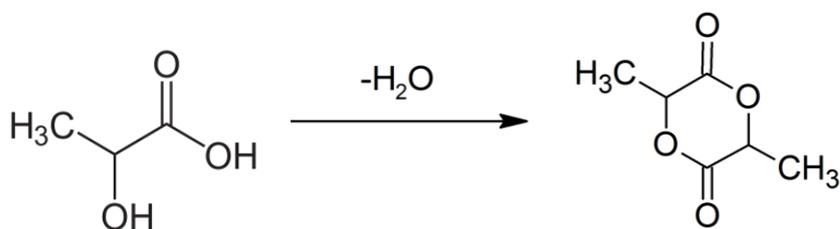


Abbildung 1: Säurekatalytische Kondensation von Milchsäure in ihren Di-Ester (Laktid).

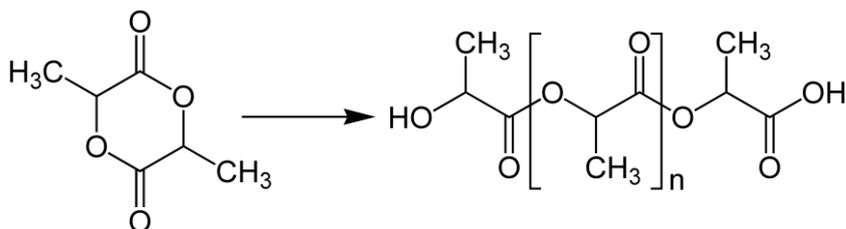


Abbildung 2: Kondensation zum Polymer nach Ringöffnung durch Temperatur und Druck.

Mikrostrukturell kann dieses Polymer in amorpher oder kristalliner Form vorliegen. Bei der amorphen Struktur befinden sich die Polymerketten in ungeordneter Form, im Gegensatz hierzu sind die Polymerketten in der kristallinen Form parallel zueinander angeordnet. Bei der parallelen Ausrichtung treten weitere zwischenmolekulare Kräfte auf, die dem kristallinen Polymer einen hohen Festigkeitswert verleihen. Unter der sogenannten Glasübergangstemperatur (ca. 60 °C) erscheint das PLA-Polymer steif und hart, oberhalb davon weich und flexibel (Gilding und Reed 1979; Vert et al. 1992).

Milchsäure ist ein chirales Molekül, die beiden Konfigurationsisomere unterscheiden sich physikalisch nur hinsichtlich ihrer optischen Aktivität, für welche auch die Bezeichnung des Enantiomers herangezogen wird. Das Enantiomer, welches die Polarisationssebene eines linear polarisierten Lichtes nach rechts dreht, wird als „+“-Enantiomer bezeichnet und erhält das Kapitälchen „D“ (D-Laktid). Kommt es dagegen zu einer Linksdrehung, so wird es als „-“-Enantiomer bezeichnet und erhält die Kennzeichnung „L“ (L-Laktid). Die weiteren physikalischen und chemischen Eigenschaften sind gleich. Sie besitzen die gleiche Dichte, die gleichen Schmelz- und Siedepunkte und reagieren mit identischen Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten. Biochemisch jedoch verhalten sich die Enantiomere verschieden, insbesondere sind die Wechselwirkungen mit chiral aufgebauten Enzymen unterschiedlich.

Durch Kondensation verschiedener Stereoisomere sind Polymere unterschiedlicher Zusammensetzungen herstellbar. So entsteht Poly-L-Laktid (PLLA) bei der ausschließlichen Verwendung von L-Milchsäure, Poly-D-Laktid (PDLA) bei der ausschließlichen Verwendung von D-Milchsäure und Poly-D,L-Laktid (PDLLA) bei der gemischten Verwendung von D- und L-Milchsäure.

Als Biomaterialien wurden bisher PLLA und PDLLA intensiv untersucht. Die Unterschiede beider Materialien liegen in der Glasübergangstemperatur von 30–70 °C bei PLLA und von 45–60 °C bei PDLLA begründet. Auch der Schmelzpunkt differiert: 170–180 °C bei PLLA und von 120–130 °C bei PDLLA. Mit einer Biegefestigkeit bis zu 240 MPa ist PLLA in Vergleich zu PDLLA mechanisch belastbarer und wird auch biologisch langsamer resorbiert. Bei PLLA handelt es sich um das am häufigsten genutzte Polylaktid (Suzuki und Ikada 2010).

1.3.2 Biodegradation

Der Abbau der Polymere der α -Hydroxysäuren erfolgt durch eine hydrolytische Spaltung. Die chemische Verbindung wird unter Wasseraufnahme getrennt, hierbei werden die Ausgangskomponenten (Milchsäure bei Verwendung von Polylaktid) freigesetzt. Dieser Prozess findet im wässrigen Milieu statt und ist von einer enzymatischen Beteiligung unabhängig, kann aber durch Enzyme

beschleunigt werden (Sarajian 2008). In den Mitochondrien der Zellen werden die Milchsäuremonomere anschließend im Zitratzyklus zu Wasser und Kohlenstoffdioxid metabolisiert und über die Atmung ausgeschieden (Kulkarni et al. 1966; Kulkarni et al. 1971; Brady et al. 1973).

Nach Kronenthal wird der Vorgang der Polymerdegradation in vier Phasen unterteilt (Kronenthal 1975): Zunächst werden durch *Hydratation* die inter- und intramolekularen Kräfte aufgelöst. In der zweiten Phase kommt es durch die initiale Spaltung der kovalenten Bindungen zum *Verlust der Festigkeit* und durch eine weitere Spaltung der kovalenten Bindungen zum *Verlust der Form*. Der abschließende *Verlust der Masse* erfolgt durch Metabolisation und Phagozytose der Abbauprodukte (Navarro et al. 2005; Felfel et al. 2013).

Die Dauer der Degradation wird durch das Molekulargewicht des Polylaktids bestimmt und verläuft bei niedrigem Molekulargewicht schneller. Weiterhin ist die Abbaugeschwindigkeit von der Temperatur, dem pH-Wert, der Verfügbarkeit von Wasser sowie von der Größe und Geometrie, Zusammensetzung, Herstellung und dem Sterilisationsverfahren abhängig (Chawla und Chang 1985; Obwegeser 1998; Gerlach 2000).

Pistner demonstrierte, dass spritzgegossenes amorphes PLLA besser und schneller degradiert als kristallines PLLA (Pistner et al. 1993a; Pistner et al. 1993b; Pistner et al. 1994).

Die Forschungsgruppe um Vert untersuchte den Einfluss der Oberflächengestaltung und makrostrukturellen Gestaltung von Polylaktid auf das Abbauverhalten (Vert et al. 1992). Sie wiesen nach, dass Polymere mit einer basischer Hydroxyl- und einer sauren Carboxylgruppe im Inneren schneller abgebaut werden als an der Oberfläche. Dieses Phänomen wird als „Bulk-Degradation“ beschrieben und erklärt, dass dünne Polylaktid-Folien langsamer resorbiert werden als massive Strukturen (Li et al. 1990a; Li et al. 1990b; Li et al. 1990c).

Der Abbau verläuft jedoch nicht, wie theoretisch zu erwarten wäre, immer bis zu den Endprodukten, sondern zeigt gelegentlich Kennzeichen einer aseptischen Entzündung. Durch das Freiwerden zahlreicher saurer Valenzen kommt es bei

der Degradation zu einem Abfall des pH-Wertes in der Umgebung des Polylaktidkörpers. Gleichzeitig kommt es im vitalen Gewebe zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Im Verlauf des Abbaus wandern Fibroblasten in die Wunde ein. Makrophagen nehmen freigesetzte Polylaktidpolymere auf und bauen sie intrazellulär weiter ab. Die Fibroblasten bilden eine bindegewebige Kapsel mit stellenweiser Verkalkung aus (Cutright et al. 1971; Heidemann et al. 2001; Heidemann et al. 2002). Im weiteren Verlauf reift schließlich die bindegewebige Kapsel zur Narbe aus (Bos et al. 1991).

1.4 Evaluation der Einheilung von Implantaten

Die Beurteilung einer erfolgreichen Implantation steht in direktem Zusammenhang mit der Osseointegration, die repräsentativ für die Stabilität und Funktionsfähigkeit des Implantats steht. Die wiederholte Evaluation der Implantate unmittelbar nach der Implantation sowie im Verlauf der Einheilungszeit liefert wertvolle Informationen sowohl über die Prognose als auch Hinweise auf den optimalen Zeitpunkt der funktionellen Belastung des Implantats. Trotz der jahrzehntelangen klinischen Verwendung von Implantaten steht derzeit keine Methode zur Verfügung, die sich als Standard etablieren konnte, um die Stabilität und Osseointegration eines Implantats zu eruieren.

1.4.1 Drehmoment

Bei der Beurteilung des Drehmoments wird der Widerstand des Knochens bei der Präparation des Implantat-Lagers gemessen und das nötige Eindrehmoment des Implantates analysiert. Die von Friberg (Friberg et al. 1995; Friberg et al. 1999) entwickelte Analyse des Schneidwiderstands wird dazu genutzt, um die Qualität des Knochens hinsichtlich seiner Dichte und Härte zu quantifizieren. Hierbei wird diejenige Energie gemessen, die ein Elektromotor benötigt, um Knochenvolumen von einem Kubikmillimeter zu schneiden (J/mm^3). Weitergehende Erkenntnisse über die Stabilität des Implantats können durch diese Methode jedoch nicht gewonnen werden. Auch kann sie nicht dazu genutzt werden, um die Auswahl des idealen Implantatortes im Kiefer zu

optimieren, da die Datengewinnung bei der Osteotomie des Knochens stattfindet (O'Sullivan et al. 2004).

Eine weitere Nutzung des Drehmoments zur Evaluation ist die Bestimmung des Ausdrehmoments (*reverse torque test*, RTT). Das Verfahren wurde von (Roberts et al. 1984) vorgeschlagen und durch (Johansson und Albrektsson 1987) modifiziert. Bei diesem Test wird die Kraft gemessen, die notwendig ist, um ein Implantat in Gegenrichtung zu bewegen. Aus dieser Messung können indirekt Informationen über die Knochenkontaktrate des Implantats gewonnen werden. Hieraus wiederum können Aussagen über die Osseointegration abgeleitet werden. Nach den Beobachtungen von Sullivan weist ein klinisch osseointegriertes Implantat einen RTT-Wert von 45 bis 48 Ncm auf (Sullivan et al. 1996). Ab einem RTT-Wert von mehr als 20 Ncm wird von einer akzeptablen Osseointegration eines Implantats gesprochen. Diese Kriterien sind klinisch bisher jedoch noch nicht in ausreichendem Maße untersucht worden, insbesondere sollte eine irreversible plastische Deformation des einheilenden Knochens im Rahmen der Messung berücksichtigt werden. Weiterhin ist dies Vorgehen im klinischen Alltag nicht praktikabel, da der Knochen-Implantat-Verbund bei der Untersuchungsmethode gelöst und damit zerstört wird.

1.4.2 Modalanalyse

Diese Verfahren basieren auf einer Vibrationsanalyse, die durch einen Impuls gestartet wird. In der Zahnmedizin kommen experimentelle Modalanalysen auf den Gebieten der Parodontologie und der Implantologie zur Anwendung. Eine der einfachsten Formen einer Modalanalyse ist der Perkussionstest. Hierbei wird der akustische Klang nach einem Schlag mit einem metallischen Instrument auf ein Implantat bewertet und interpretiert. Diese Methode erfordert weitgehende klinische Erfahrungen, um aus dem Klang den Grad der Osseointegration extrapolieren zu können. So wird regelhaft bei Vorliegen eines „metallischen“ oder „Kristall-“ Klangs im Gegensatz zu einem „stumpfen“ Klang eine erfolgreiche Osseointegration angenommen (Atsumi et al. 2007; Gupta und Padmanabhan 2011; von Wilmowsky et al. 2014).

Eine automatisierte und quantitativ erfassbare Variante des Perkussionstestes ist die „*impact hammer method*“. Hierbei wird der Perkussionsimpuls definiert und die Vibration des Implantats nach der Fouriertransformation des Spektrums analysiert. Um die Reaktion des Implantats auf den Impuls zu quantifizieren, werden unterschiedliche Instrumente, wie Mikrofone, Beschleunigungs- und Druckmesser, verwendet. Die erhobenen Daten werden anhand der physikalischen Eigenschaften Dislokation, Geschwindigkeit, Beschleunigung, Stress, Distorsion und Klang beschrieben (Huang et al. 2000; Cairns et al. 2013).

Die kommerziellen Messinstrumente Periotest® und Ostell®, die auf der hier dargestellten technischen Basis arbeiten, haben im klinischen Alltag die weiteste Verbreitung gefunden (Nienkemper et al. 2013; Choi et al. 2014).

1.4.3 Bildgebende Verfahren

Bereits bei der Evaluation eines Patienten vor der Implantation sind bildgebende Verfahren unverzichtbar. Eine Beurteilung der Knochenstruktur und des Knochenangebots ist nur dadurch möglich. Im weiteren Verlauf der Behandlung ist nach der Implantation eine Lagekontrolle des dentalen Implantats obligat (Wyatt und Pharoah 1998; Nitzsche et al. 2012). Die bildgebende Beurteilung nach der Implantation dient zur Kontrolle der Lage des Implantats nach Insertion, der Parallelität und der Beziehung zu den benachbarten Strukturen (Reddy und Wang 1999). Eine postoperative Aufnahme im direkten Anschluss an die Implantation dient auch zur Definition und Dokumentation der individuellen Ausgangssituation und bildet die Basis der folgenden Verlaufskontrollen. Hierzu sind standardisierte Aufnahmen am geeignetsten, meist werden verschiedene konventionelle Röntgenaufnahmen unterschiedlicher Projektionsarten vorgenommen (Dave et al. 2013).

Der Einzelzahnfilm ist in der zahnärztlichen Praxis weit verbreitet und bietet eine hohe Auflösung bei geringer Verzerrung. Abgebildet wird nur ein kleiner Ausschnitt des Kiefers, sodass die Implantate einzeln beurteilt werden müssen. Dieses Verfahren erteilt detaillierte Auskunft über die jeweiligen mesialen und distalen periimplantären Knocheneigenschaften (De Bruyn et al. 2013).

Die Panoramaschichtaufnahmen vermitteln einen Überblick über die knöchernen oralen und perioralen Strukturen. Bedingt durch die tomografische Aufnahmetechnik, ist bei den Strukturen, die außerhalb des zentralen Fokus liegen, mit einer variablen Vergrößerung zu rechnen. Weiterhin muss bei der Interpretation der Bilder auch die Möglichkeit der Überlagerung von Strukturen berücksichtigt werden (Reddy und Wang 1999).

Um dieser Problematik zu entgehen, bietet sich eine dreidimensionale Darstellung an. Hierfür kommen in der Zahnmedizin sowohl die Computertomografie (CT) als auch die Dentale Volumetomografie (DVT) zum Einsatz. Beide Verfahren beruhen auf einer computergestützten Rekonstruktion eines dreidimensionalen Summationsdatensatzes. Die CT und die DVT unterscheiden sich hinsichtlich der Strahlenbündelung und der daraus resultierenden Strahlenbelastung. Sowohl die CT- als auch die DVT-Aufnahmen erlauben eine multiplanare Bildrekonstruktion und so eine Darstellung der Strukturen in allen Raumebenen. Bei der implantologischen Bildgebung ist hierbei – im Gegensatz zur zweidimensionalen Bildgebung – auch eine Beurteilung des Knochens in der buccolingualen Richtung möglich. Bei beiden Verfahren ist mit metallbedingten Artefakten zu rechnen, diese können besonders bei der Evaluation der Kontaktzone zwischen Implantat und Knochen Schwierigkeiten bereiten. Obwohl die dreidimensionale Bildgebung bei der Implantationsplanung eine immer breitere Anwendung findet (Garg und Vicari 1995) und auch zahlreiche Informationen über das Implantatlager liefert, bleibt bei der Verlaufskontrolle die zweidimensionale Aufnahme das Mittel der Wahl (Angelopoulos und Aghaloo 2011; Tyndall et al. 2012).

Die röntgenologische Bereicherung des klinischen Befunds der Implantationsstelle hilft bei der frühzeitigen Erkennung einer Periimplantitis und eines pathologischen Knochenabbaus um das Implantat (Miles und Van Dis 1993). Zu beachten ist allerdings, dass röntgenologische Veränderungen im harten Gewebe erst dann sichtbar sind, wenn bereits ein 30%iger Rückgang der Mineralisation erreicht ist (Bücheler et al. 2006).

Das periimplantäre Knochenniveau ist einer der wichtigsten Parameter zur Erfolgsbeurteilung einer Implantation. Es haben sich unterschiedliche

Evaluationsmethoden der Kontrollaufnahmen etabliert. Die Unterschiede liegen in den Messparametern begründet: die prozentuale Angabe der Anzahl freier Gewinde oder die Angabe des Knochenverlustes in Millimetern. Da die reale Länge eines Implantats bekannt ist, ist eine Umrechnung möglicher Verzerrungsfaktoren des Röntgenbildes möglich (Adell et al. 1981). Ein für alle implantologischen Vereinigungen einheitliches Verfahren ist jedoch nicht etabliert und die Kriterien differieren zwischen den verschiedenen Gesellschaften und Arbeitsgruppen. So sprach die *Harvard Consensus Conference* von einem maximal akzeptablen Knochenverlust von 1/3 der Länge des Implantats ohne Angabe eines Zeitraums. Brånemark akzeptiert lediglich einen Knochenrückgang von 0,2 mm jährlich ab dem ersten Jahr, dagegen zeigt sich das *Council on Dental Materials* der *American Dental Association* mit einem maximalen Knochenverlust von 1,4 mm nach 3 Jahren bzw. 2,00 mm nach 5 Jahren großzügiger (alle Angaben nach Reddy (Reddy und Wang 1999)).

1.4.4 Histologische Untersuchungen

In Hartgewebe eingebrachte metallische oder keramische Implantate erfordern zur direkten Untersuchung im mikroskopischen Präparat eine aufwendige Vorbereitung. Lange Zeit war es nur möglich, dekalzifizierte oder nicht eingebettete Präparate zu beurteilen. Dadurch gingen jedoch wichtige Informationen über das Hartgewebe verloren (Linder et al. 1981). Donath und Breuner entwickelten nach der Verfügbarkeit von Epoxidharzen zur Einbettung von Knochengewebe die Trenn-Dünnschlifftechnik, die sich in der Zwischenzeit zum etablierten Standardverfahren fortentwickelt hat (Donath und Breuner 1982; Plenk 1986).

Von Weibel wird die Morphometrie zur Vermessung von Strukturen im entstehenden Schnittpräparat als eine Methode zur Analyse makroskopischer und mikroskopischer Objekte beschrieben (Weibel 1979). Der Begriff der Histomorphometrie beschreibt die Quantifizierung histologischer Strukturen in Teilbereichen eines Gewebes (Nafe und Schlote 2004). Dieses Verfahren etablierte sich in den letzten Jahrzehnten insbesondere zur Diagnostik der

Osteopathien (Delling et al. 1979; Voisin et al. 1986). Die Quantifizierung erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß durch Automatisierung. Aescht differenziert zwischen nicht automatischen Methoden zur Zählung einzelner Punkte, Gewebeanschnitte oder Durchschnittsverfahren, einer semiautomatischen Auswertung durch manuelle digitale Markierung des zu analysierenden Bereichs mit computerunterstützter Berechnung und vollautomatischen Bildanalysesystemen, welche mithilfe von Segmentierungsalgorithmen das histologische Präparat in die zu analysierenden Flächen aufteilen (Mulisch und Welsch 2010). Nach Voisin sind diese verschiedenen Methoden der Morphometrie hinsichtlich der Flächenmessung miteinander vergleichbar (Voisin et al. 1986).

Die Beurteilung der Osseointegration eines Implantats erfolgt anhand von Parametern, wie der Ausprägung lytischer Prozessen, den Kontaktraten von Weichgewebe bzw. Knochen und Implantatoberfläche im histologischen Schnitt (Khang et al. 2001). Für den Grad der Osseointegration sowie die Menge neu gebildeten Knochens werden objektive Parameter definiert. Im Rahmen der Histomorphometrie werden zumeist der *new bone healing index* (NBHI) und der Appositionsindex (AI) ermittelt. Beide Quotienten berechnen sich im Schnittbild aus der Länge des angelagerten Knochens zur gesamten Kontaktlänge (Lee et al. 2004). Hierbei ist der NBHI ein Flächenmaß, welches den prozentualen Flächenanteil des neu gebildeten Knochens im Verhältnis zur Ausgangsfläche des knöchernen Defekts darstellt, während der Appositionsindex als Streckenmaß die Summe der Strecken des tatsächlichen direkten Knochen-Implantat-Kontakts im prozentualen Verhältnis zur gesamten Länge des Knochen-Implantat-Interfaces im histologischen Schnittbild einer Ebene verkörpert.

1.5 Ziel der eigenen Untersuchung

Eine maßgebliche Voraussetzung für den Erfolg in der Implantologie ist die Osseointegration. Erst dadurch wird eine stabile Einheilung des Implantats ermöglicht. Bei einem defizitären oder kompromittierten Knochenangebot, bei dem eine ausreichende Primärstabilität nicht anzunehmen ist, werden Anpassungen und Verbesserungen des Knochenlagers wichtig.

In dieser Arbeit soll der Einfluss des Einbringens von Polylaktidhülsen auf die Implantateinheilung anhand radiologischer Kontrollaufnahmen untersucht werden. Über einen Zeitverlauf von 12 Monaten werden röntgenologische Aufnahmen befundet, welche nach 1, 3, 6 und 12 Monaten Einheilung angefertigt werden.

Die aufgestellten Hypothesen lauteten:

1. Das Einbringen von Polylaktidhülsen in den aufbereiteten Implantatstollen zeigt im zeitlichen Verlauf bis zu einem Jahr für das Knochengewebe keine radiologisch diagnostizierbaren nachteiligen Folgen.
2. Das Einbringen von Polylaktidhülsen führt zu einer Erhöhung der radiologisch erkennbaren Kontaktrate von Knochen und Implantat.

2. Material und Methode

2.1 Das Großtiermodell Göttinger Minischwein

2.1.1 Wahl des Tiermodells

Untersuchungen zur Einheilung von Implantaten sind an einen vitalen Organismus gebunden. Um die Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen zu gewährleisten, ist eine möglichst enge anatomische und physiologische Nähe der gewählten Versuchstierart erwünscht. Hierzu wurde für diese Studie das Großtiermodell des Göttinger Minischweins gewählt, da die anatomischen Kieferverhältnisse und Heilungsvorgänge im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit denen des Menschen vergleichbar sind (Wissing et al. 1990; Hönig und Merten 1993). Auch die natürlichen Kaubewegungen ähneln denen des Menschen (Herring und Scapino 1973). Die Knochenstruktur im Kieferbereich erlaubt eine orthotope Insertion dentaler Implantate ohne Reduktion des Implantatdurchmessers (Buser et al. 1991; Thorwarth et al. 2004; Pearce et al. 2007; Rühle et al. 2009; Schlegel et al. 2009).

2.1.2 Versuchsgenehmigung

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt. Das Tierversuchsvorhaben wurde vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit unter dem Aktenzeichen 33.9-42502-04-11/0555 am 07.09.2011 genehmigt.

2.1.3 Tierhaltung

Bei den Versuchstieren handelt es sich um 24 adulte weibliche Göttinger Minischweine vom Versuchsgut Ellegaard in 4261 Dalmore/Dänemark. Die Schweine wurden in gleichbleibenden Gruppen in den Räumen der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der Universitätsmedizin Göttingen unter

ständiger medizinischer und veterinärmedizinischer Kontrolle gehalten. Die Tiere erhielten standardisierte Nahrung (ssniff® MPig-H Ered, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland) zunächst in Portionen von 500 g pro Tier und Tag. Bei stark zunehmendem Körpergewicht der Tiere wurde die Futtermenge auf 400 g pro Tier und Tag reduziert.

2.2 Versuchsplan

Während der Eingewöhnungszeit von 4 Wochen ab Anlieferung erfolgte eine randomisierte Gruppenbildung der Tiere zu je 6 Individuen. Nach Extraktion der drei Prämolaren und plastischer Deckung der Extraktionsalveolen wurde eine dreimonatige Heilungsphase abgewartet. Anschließend erfolgte in einem *split-mouth design* die Implantation mit oder ohne Verstärkung des Knochenlagers durch Polylaktid. Im weiteren Ablauf des Versuchs unterschieden sich die Gruppen nur in den jeweiligen Standzeiten bis zur Euthanasie. Gruppe 1 verblieb anschließend einen Monat, Gruppe 2 drei Monate, Gruppe 3 sechs Monate und Gruppe 4 zwölf Monate.

2.2.1 Narkoseverfahren

Die Narkose wurde ausschließlich durch einen auf dem Gebiet der Großtieranästhesie erfahrenen Veterinärmediziner durchgeführt und überwacht. Die Prämedikation erfolgte bereits im Stall der Tiere durch die intramuskuläre Gabe von Azaperon (Stresnil®, Dosierung 300 – 320 mg). Anschließend wurde ein intravenöser Zugang über die V. auricularis caudalis des Ohres angelegt. Im Operationssaal wurden die Tiere durch die intravenöse Gabe von Thiopental (Trapanal®, Dosierung 230 – 375 mg) sediert und endotracheal intubiert. Die weitere Narkose wurde durch die kontinuierliche Infusion von Ketamin (2.5 – 5 mg/kg KG pro Stunde) und Piritramid (Dipidolor®, 75 – 100 µg/kg KG pro Stunde) aufrechterhalten. Nach Beendigung des Eingriffs wurden die Tiere bei sicherer Spontanatmung extubiert und in Einzelhaltung unter einer Wärmelampe bis zum völligen Erwachen beobachtet. Anschließend erfolgte die Rückverlegung in die Stallanlagen und das Zusammenführen der Tiergruppe.

2.2.2 Operation 1: Zahnextraktion

In der ersten Operation wurden den Tieren in Intubationsnarkose nach dem in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Verfahren die 3 Prämolaren im Ober- und Unterkiefer beidseits extrahiert. Die Zahnextraktion erfolgte nach dem in der Zahnmedizin üblichen Verfahren durch vorsichtige Luxation der Zähne mit Hebeln nach Bein und anschließender Extraktion mithilfe von der Zahnform angepassten Zangen. Der Wundverschluss erfolgte durch Bildung eines vestibulär gestielten Mukoperiostlappens und wurde mit resorbierbarem Polyglactin 910-Faden (Vicryl®) in der Stärke 3/0 plastisch gedeckt.

2.2.3 Randomisierungsverfahren

Das gewählte *Split-mouth*-Versuchsdesign erfordert die zufallsgesteuerte Zuweisung des Kieferquadranten zur Verstärkung mit Polyaktidhülsen. Hierzu werden nach Wurf zweier sechsseitiger Würfel die Würfelaugen addiert. Gerade und ungerade Ergebnisse haben die gleiche Erwartungshäufigkeit.

Bei **gerader** Würfelaugenanzahl erfolgte im Oberkiefer **rechts** und im Unterkiefer **links** die Verstärkung durch Polyaktidhülsen („P“). Im Oberkiefer links und im Unterkiefer rechts erfolgte dann die Implantation („I“) klassisch ohne weitere Maßnahmen.

	rechts											links										
OK					P	P	P									I	I	I				
	M3	M2	M1	P4	P3	P2	P1	C1	I3	I2	I1	I1	I2	I3	C1	P1	P2	P3	P4	M1	M2	M3
UK					I	I	I									P	P	P				

Bei **ungerader** Würfelaugenanzahl erfolgte im Oberkiefer **links** und im Unterkiefer **rechts** die Verstärkung durch Polyaktidhülsen („P“). Im Oberkiefer rechts und im Unterkiefer links erfolgte dann die Implantation („I“) klassisch ohne weitere Maßnahmen.

	rechts											links										
OK					I	I	I									P	P	P				
	M3	M2	M1	P4	P3	P2	P1	C1	I3	I2	I1	I1	I2	I3	C1	P1	P2	P3	P4	M1	M2	M3
UK					P	P	P									I	I	I				

2.2.4 Operation 2: Implantation

Nach einer dreimonatigen Ruhephase erfolgte das Einsetzen dreier dentaler Implantate an die Position der ehemaligen Prämolaren. Hierzu wurde erneut ein vestibulär gestielter Mukoperiostlappen gebildet und das Implantatlager mit Spiralbohrern aufsteigender Größe nach Maßgabe des verwendeten Implantatsystems (SPI element, Thommen medical, 2540 Grenchen, Schweiz) präpariert.

In dem durch die Randomisierung festgelegten Quadranten wurde der aufbereitete Implantatstollen durch das ultraschallassistierte Einbringen einer Polylaktid-Hülse verstärkt. Anschließend erfolgte das drehmoment-kontrollierte Einbringen der Implantate. Auf der Gegenseite wurde lediglich das Implantat ohne Polylaktidhülse ebenfalls Drehmoment-kontrolliert eingebracht.

Anschließend wurde der Mukoperiostlappen zurückgeschlagen und mit resorbierbaren Poylgactin 910-Fäden der Stärke 3/0 plastisch gedeckt und verschlossen.

2.2.5 Euthanasie

Nach Ablauf der jeweiligen gruppenspezifischen Standzeiten erfolgte die Euthanasie der Tiere in Narkose. In Analogie zur Operationsnarkose erfolgte zunächst die Prämedikation durch die intramuskuläre Gabe von Azaperon (Stresnil®, Dosierung 300 – 320 mg) im Stall der Tiere. Anschließend wurde ein intravenöser Zugang über die V. auricularis caudalis angelegt, über welchen die Tiere durch die intravenöse Gabe von Thiopental (Trapanal®, Dosierung 230 – 375 mg) sediert wurden. Nach Erreichen einer tiefen Narkose erfolgte die Euthanasie durch die intravenöse Gabe eines Kombinationspräparats von 200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain je ml (T 61®) durch den narkoseführenden Veterinärmediziner, der im Anschluss den Tod des Tieres feststellte.

Anschließend wurden die Proben als Kiefersegmente entnommen und in Formalinlösung gelagert.

2.3 Implantatmaterialien

2.3.1 Polylaktidhülse

Verwendet wurde das kommerziell erhältliche Polymer Resomer® R 207 S (Evonik Röhm GmbH, 64293 Darmstadt), welches ein Poly(L-Laktid-co-D,L-Laktid) darstellt. Das Mengenverhältnis L-Laktid:D,L-Laktid betrug hinsichtlich der Monomere 70:30. Aufgrund der Verwendung eines D,L-Kopolymers ergab sich somit ein Mengenverhältnis von 85 % L-Polylaktid zu 15 % D-Polylaktid.



Aus diesem Material wurden im Spritzgussverfahren Hülsen von 5 mm Höhe mit einem Durchmesser von ebenfalls 5 mm angefertigt. Die Masse der einzelnen Hülse beträgt 100 µg.

2.3.2 Ultraschallschweißverfahren

Die Verbindung der Hülse mit dem Knochen wird durch eine ultraschallaktivierte Verflüssigung des Polylaktids erreicht. Durch Einbringen von Energie in Form von Ultraschallwellen über eine Sonotrode wird das Polylaktid in die umgebenden Spongiosaräume gepresst und härtet dort innerhalb weniger Sekunden aus.

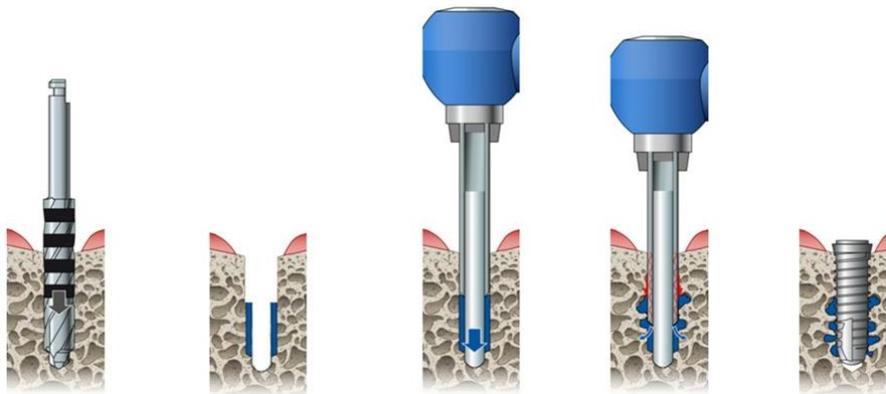


Abbildung 3: (a) Präparation des Implantatstollens, (b) Einbringen der Polylaktidhülse, (c) Einsetzen und Positionieren der Sonotrode, (d) Verflüssigen des Polymers und Verpressung in die Spongiosaräume, (e) Setzen des konventionellen Implantats. (Bild modifiziert nach Thommen Medical, mit freundlicher Genehmigung)

2.3.3 Implantatsystem

Zur Verwendung kam das kommerziell erhältliche SPI ELEMENT (swiss precision implant, SPI, Thommen Medical AG, CH-2540 Grenchen, Schweiz) Implantat mit einer Länge von 9,4 mm und einem Durchmesser von 3,5 mm.



Abbildung 4: SPI-ELEMENT Implantat (nach Kessler-Liechti und Mericske-Stern 2006).

2.4 Auswertung

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Implantateinheilung verwenden reproduzierbare objektive Messwerte, die sich meist am periimplantären krestalen Knochenabbau orientieren. In der klinischen Routine erfolgt die Verlaufsbeurteilung meist nur durch einen subjektiven individuellen Vergleich mit den vorhandenen Voraufnahmen. In der hier vorgestellten Arbeit wurden zwei Verfahren zur Auswertung des Einheilungserfolgs angewendet.

- 1) Ein klinisch-radiologisches Verfahren durch drei verschiedene Untersucher sowie
- 2) ein morphometrisch radiologisches Verfahren zur metrischen Erfassung der Osseointegration.

2.4.1 Röntgenverfahren und Digitalisierung

Nach dem jeweiligen Ablauf der individuellen Versuchslaufzeit der Tiere erfolgte die radiologische Bildgebung durch konventionelle Röntgenaufnahmen auf Zahnfilme im Format 5x7 cm (Kodak Insight Intraoraler Film 116 9143). Die entwickelten Filme wurden mit einem handelsüblichen Durchlichtscanner (Hewlett-Packard HP Scanjet G4050) digitalisiert und anschließend ausgewertet.

2.4.2 Beurteilung der Knocheneinheilung:

Klinisch-radiologisches Verfahren

Die Auswertung erfolgte unabhängig voneinander durch drei in der radiologischen Beurteilung von Implantaten erfahrene Personen. Die Implantate wurden in Abhängigkeit von den radiologisch sichtbaren Osteolysen in unterschiedliche Qualitätsstufen eingeteilt. Die Größe der Osteolysen, gemessen anhand des maximalen Durchmessers, wurde in einer selbst gewählten arbiträren Einteilung mit einem in quadratischer Folge steigenden Punktwert kategorisiert. Hierbei wurde jede Osteolyse mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 mm mit dem Punktwert 1, eine Osteolyse mit einem Durchmesser zwischen 0,5 und 1,0 mm mit dem Punktwert 4 und eine Osteolyse mit einem Durchmesser größer als 1,0 mm mit einem Punktwert von 9 versehen.

Anhand der Summe aller Punktwerte der Osteolysen eines Implantats erfolgte die Einstufung in die Qualitätsklassen, wobei Summenwerte von 0 bis 6 Punkten als *unauffällig* (Gruppe I), zwischen 7 und 12 als *gering auffällig* (Gruppe II) und von mehr als 12 als *erheblich auffällig* (Gruppe III) bezeichnet wurden. Implantatverluste wurden als eigenständige Gruppe IV gekennzeichnet.

Osteolyse	Punkte
< 0,5 mm	$1^2 = 1$
$\geq 0,5$ mm und < 1,0 mm	$2^2 = 4$
$\geq 1,0$ mm	$3^2 = 9$

Punktsumme	Qualitätseinstufung
0 – 6	I (unauffällig)
7 – 12	II (gering auffällig)
> 12	III (erheblich auffällig)
Implantatverlust	IV (Implantatverlust)

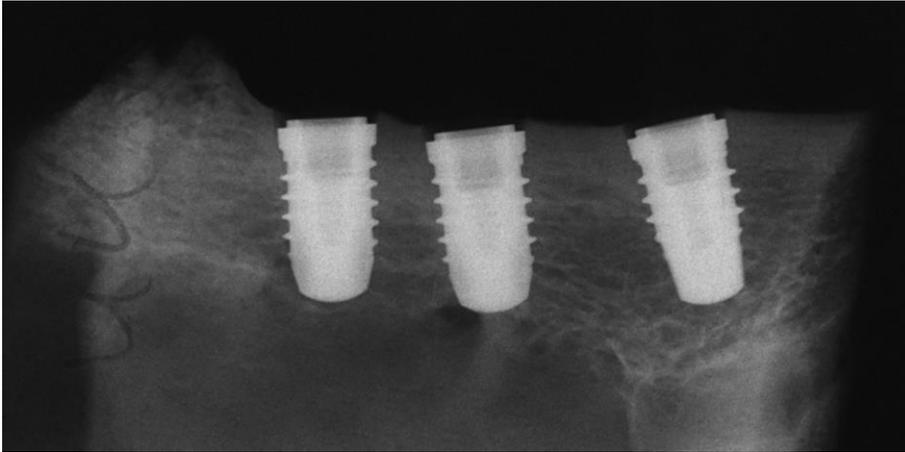


Abbildung 5: 6-Monats-Ergebnis Unterkiefer (Tier 207635). Knöcherne Einheilung aller Implantate.

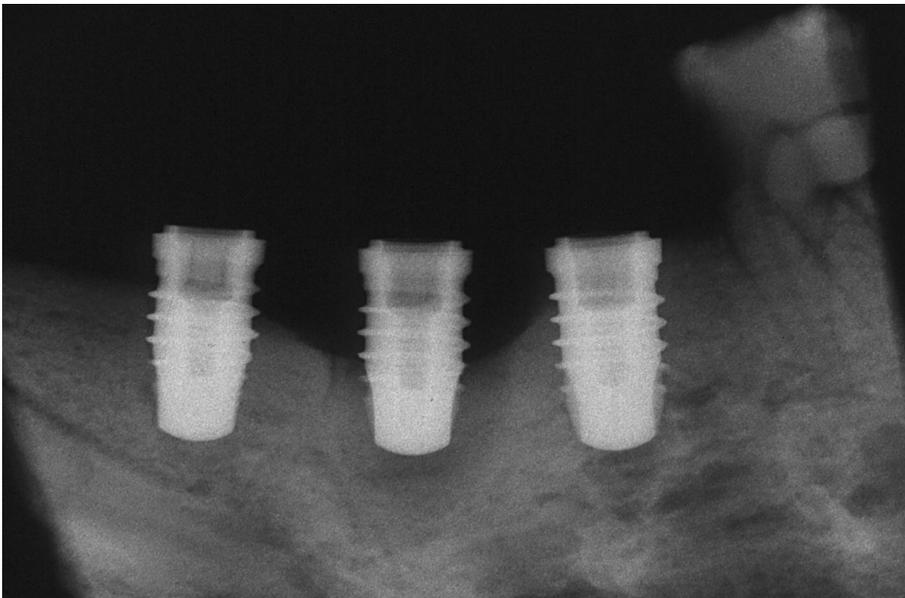


Abbildung 6: 12-Monats-Ergebnis Unterkiefer (Tier 108057). Ausgeprägter kortikaler Knochenrückgang mit periimplantärer Aufhellung um das mittlere Implantat.

2.4.3 Radiologische Knochenkontaktrate:

Morphometrisch-radiologisches Verfahren

Zur Gewinnung eines objektiven, nicht untersucherabhängigen Qualitätsmerkmals für die Einheilung der Implantate wurde die radiologische Strecke des Implantats ausgemessen, die in den radiologischen Aufnahmen keinen Kontakt zwischen Implantat und Knochen zeigte. Die Strecke wurde manuell mit der Längenmessfunktion des Programms Adobe Photoshop in Bildpixeln aufgezeichnet.

Unter Verwendung der bekannten Implantatlänge von 9,4 mm wurde die arithmetische Umrechnung der Pixellänge in exakte Millimeter-Längen vorgenommen. Hierbei wurde der Implantatanteil apikal der Implantatschulter als maximal mögliche Knochenkontaktfläche definiert.

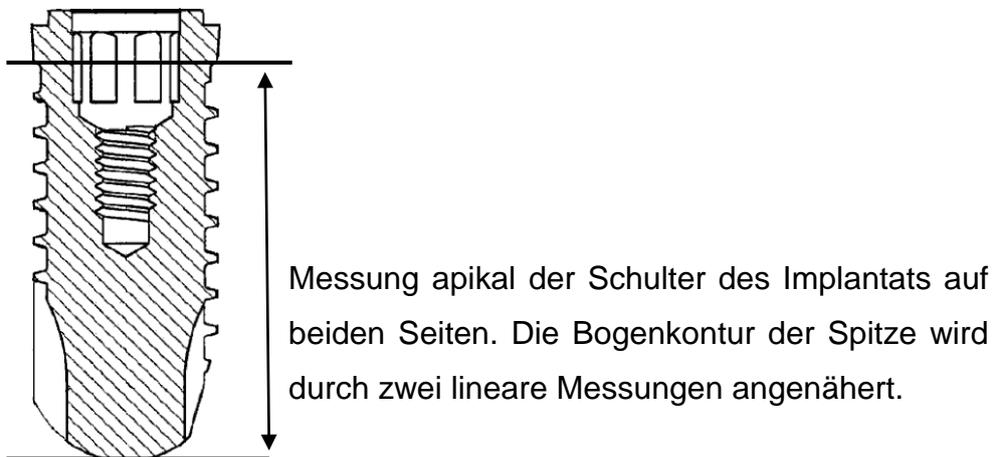


Abbildung 7: Radiologische Vermessung des Knochenkontakts mit dem Implantat.

2.4.4 Statistische Auswertung

Die interindividuelle Übereinstimmung der einzelnen Auswerter erfolgte durch die Berechnung der unjustierten Intra-Klassen-Korrelation im *Two-way-mixed*-Modell, ICC-Typ ICC(3,1) mit dem Softwarepaket IBM® SPSS® Statistics Version 20.

In der anschließenden Auswertung wurden die Daten nach ihrer Lokalisation im Ober- bzw. Unterkiefer sowie nach Verwendung der Polylaktid-Hülse stratifiziert und hinsichtlich möglicher Unterschiede des Medians (Beurteilung der Osteolysen) und des Mittelwertes (Knochenkontaktrate) analysiert.

Die statistische Analyse auf Unterschiede in den Therapiegruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben auf einem Signifikanzniveau von 5 % ebenfalls mit dem Softwarepaket IBM® SPSS® Statistics in der Version 20 (Hujuel und Moulton 1988; Lesaffre et al. 2009).

Durch die zentrale Serviceeinrichtung „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte die statistische Analyse des Untersuchungsparameters „Osteolyse“. Die Verteilung wurde deskriptiv durch Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und ein generalisiertes lineares Modell auf wiederholte Messungen angepasst, um den Therapieeffekt zu jedem Zeitpunkt und an jedem Ort zu evaluieren. Für die nominale Kategorie „Implantatverlust“ wurden entsprechende Absolut- und Relativwerte bestimmt. Der Einfluss der Behandlung, des Zeitpunkts sowie der Lokalisation wurde durch eine ANOVA mit Messwiederholung ermittelt, um die mehrfachen Implantate innerhalb eines Individuums zu berücksichtigen.

Für alle statistischen Teste wurde das Signifikanzniveau mit $\alpha = 5\%$ festgelegt. Bei mehrfachem Testen wurde die primären p-Werte nach der Methode nach Bonferroni-Holm adjustiert. Alle Analysen erfolgten durch das Statistikpaket R in der Version 3.0.2 (www.r-project.org) unter Verwendung des Moduls „geepack“ zur Modellierung wiederholter Messungen durch verallgemeinerte Schätzgleichungen.

3. Ergebnisse

3.1 Beurteilung der Knocheneinheilung

3.1.1 Intra-Klassen-Korrelation der verschiedenen Beurteiler

Bei der Analyse der interindividuellen Korrelation der verschiedenen Beurteiler zeigte sich, dass der Beurteiler *PS* mit einem Mittelwert von 1,48 etwas milder urteilte als die Beurteiler *RG* und *NM* mit einem Mittelwert von 1,78 bzw. 1,73 (Tabelle 4).

Item Statistik	Mittelwert	Std.abw.	n
RG	1,78	1,051	288
PS	1,48	0,903	288
NM	1,73	0,942	288

Tabelle 4: Item-Statistik der verschiedenen Beurteiler.

Die Intra-Klassen-Korrelation für das unjustierte Modell ohne Berücksichtigung der systematisch milderer Beurteilung (in der Nomenklatur von SPSS „*absolute agreement*“) zeigte einen Korrelationswert von 0,810. Wenn zusätzlich die unterschiedliche Beurteilung rechnerisch berücksichtigt wurde (justiertes Modell, in der Nomenklatur von SPSS „*consistency*“), so stieg der Korrelationskoeffizient nur unwesentlich auf 0,831 an (Tabelle 5).

	Intra-Klassen-Korrelation		
	ICC	95% Konfidenzintervall	
		min	max
unjustiert	0,810	0,748	0,855
justiert	0,831	0,799	0,859

Tabelle 5: Justierte und unjustierte Intra-Klassen-Korrelation.

Da aufgrund des Korrelationskoeffizienten von größer als 0,8 eine hohe Übereinstimmung der Beurteiler nachgewiesen werden konnte, erfolgten die weiteren Auswertungen anhand des Medianwertes aller Beurteiler.

3.1.2 Klinisch-Radiologische Beurteilung der Implantateinheilung

Durch die Betrachtung der Gesamtzahl aller eingesetzten Implantate konnte nachgewiesen werden, dass im Verlauf der mehrmonatigen Einheilzeit die Implantatverluste lediglich in der Polylaktidgruppe auftreten.

Testgruppe 1 Monat und Referenzgruppen

Nach einer Standzeit von 1 Monat zeigten noch 72 % der Implantate eine unauffällige und 17 % eine gering auffällige Einheilung. Allerdings waren zu diesem Zeitpunkt bereits 8 % der Implantate verloren gegangen.

In allen Referenzgruppen zeigten sich über alle Beobachtungszeiträume bis zu 12 Monaten lediglich unauffällige und gering unauffällige radiologische Einheilungszeichen. Verluste von Implantaten oder erheblich auffällige Implantateinheilungen waren nicht zu verzeichnen.

Testgruppe 3 Monate

Bei der Evaluation der Testgruppe „3 Monate“ war ein Anstieg der Verlustrate auf 33 % der eingesetzten Implantate festzustellen, während die Zahl der unauffälligen und gering auffälligen Implantate auf 36 % bzw. 22 % zurückging.

Testgruppe 6 Monate

Bei der Gruppe „6 Monate“ zeigte sich eine Verlustrate der Implantate von 14 %, der Prozentsatz der unauffälligen und gering auffälligen Implantate betrug wie in der Untersuchungsgruppe „3 Monate“ um die 30 % der eingesetzten Implantate.

Testgruppe 12 Monate

Im längsten Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wiederholte sich das Bild der 6-Monats-Gruppe. Es wurde eine Implantatverlustrate von 19 % eruiert, bei 39 % unauffälligen und 31 % gering auffälligen Implantaten.

Zusammenfassung

Implantatverluste zeigten sich lediglich bei Einsatz der Polylaktidverstärkung des Implantatbettes. Eine radiologisch vorherrschend unauffällige Einheilung nach 1 Monat reduzierte sich in den folgenden Gruppen auf annähernd die Hälfte der Fälle. Implantatverluste traten zu allen untersuchten Zeitpunkten auf, eine deutliche Häufung ist in der 3-Monats-Gruppe zu beobachten. Zu den Häufigkeiten und Verteilungen siehe auch die Tabelle 6 und Abbildung 8.

Kategorie	Polylaktid Monat				Referenz Monat			
	1	3	6	12	1	3	6	12
I [n] unauffällig	26	13	11	14	33	24	29	22
II [n] gering auffällig	6	8	11	11	3	12	7	14
III [n] erheblich auffällig	1	3	9	4	0	0	0	0
IV [n] Implantatverlust	3	12	5	7	0	0	0	0

Tabelle 6: Implantateinheilung aller 288 Implantate über die Beobachtungsdauer. Absolute Häufigkeiten der Kategorien I-IV nach 1, 3, 6 und 12 Monaten der Test- und Referenzgruppen,

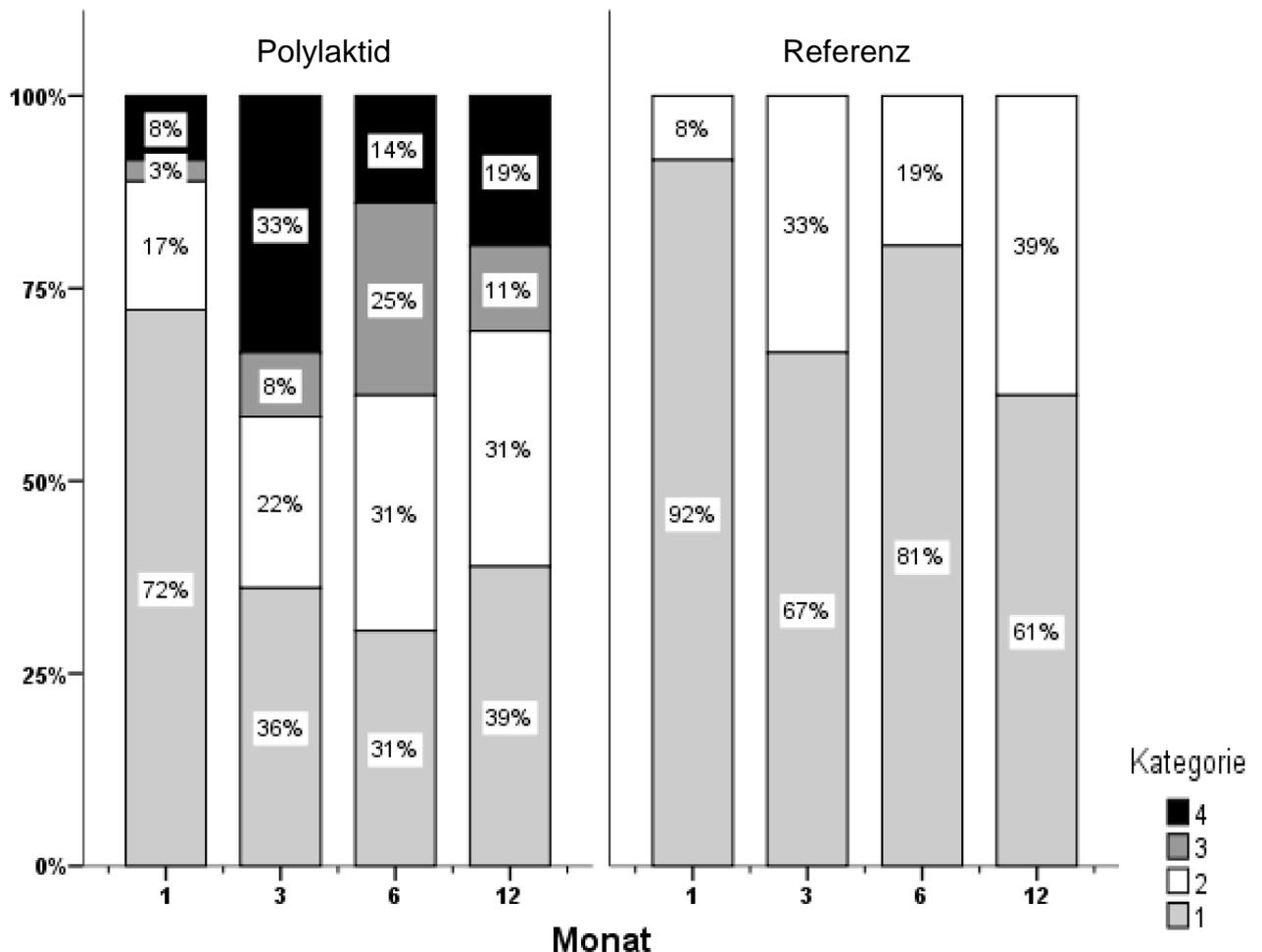


Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 288 Implantate.
n= 36 pro Gruppe und Monat.

3.1.3 Implantate des Oberkiefers

Wird der Oberkiefer isoliert betrachtet, so wird deutlich, dass jetzt auch in der Polyaktidgruppe keinerlei Verluste an Implantaten zu beobachten sind. Nach einer Einheilungsphase von 1 Monat zeigten 89 % aller Implantate eine unauffällige Einheilung, lediglich 11 % (n= 2) waren gering auffällig.

Nach einer Einheilung von 3 Monaten zeigt sich eine Rate der unauffälligen Implantate von 72 %, die Rate der gering auffälligen Implantate stieg auf 22 % und es zeigten sich 6 % erheblich auffällige Implantate.

Bei der Untersuchung der 6-Monats-Gruppe verstärkte sich die Tendenz der Abnahme der unauffälligen Einheilungsrate auf 50 % unter deutlicher Zunahme der erheblich auffälligen Implantate.

Zum Ende des Untersuchungszeitraums nach 12 Monaten wurde eine Stabilisierung der Ergebnisse der 6-Monats-Gruppe festgestellt. Die Rate der unauffällig eingehheilten Implantate verharrte bei 50 %, während sich die restlichen Implantate nahezu gleich auf die gering und erheblich auffälligen Kategorien verteilten (28 % bzw. 22 %, entspricht 5 bzw. 4 Implantaten).

In der Referenzgruppe ohne Verwendung von Polylaktid wurde bei allen Implantaten bis zum 6-Monats-Zeitpunkt eine unauffällige Einheilung festgestellt. Lediglich zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 12 Monaten waren 17 % der Implantate (n= 3) in die Kategorie der gering auffälligen Implantate einzuordnen. Zu allen Zahlen und Häufigkeiten siehe auch Tabelle 7 und Abbildung 9.

Kategorie	Polylaktid Monat				Referenz Monat			
	1	3	6	12	1	3	6	12
I [n] unauffällig	16	13	9	9	18	18	18	15
II [n] gering auffällig	2	4	2	5	0	0	0	3
III [n] erheblich auffällig	0	1	7	4	0	0	0	0
IV [n] Implantatverlust	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 7: Implantateinheilung der 144 Implantate im Oberkiefer über die Beobachtungsdauer.

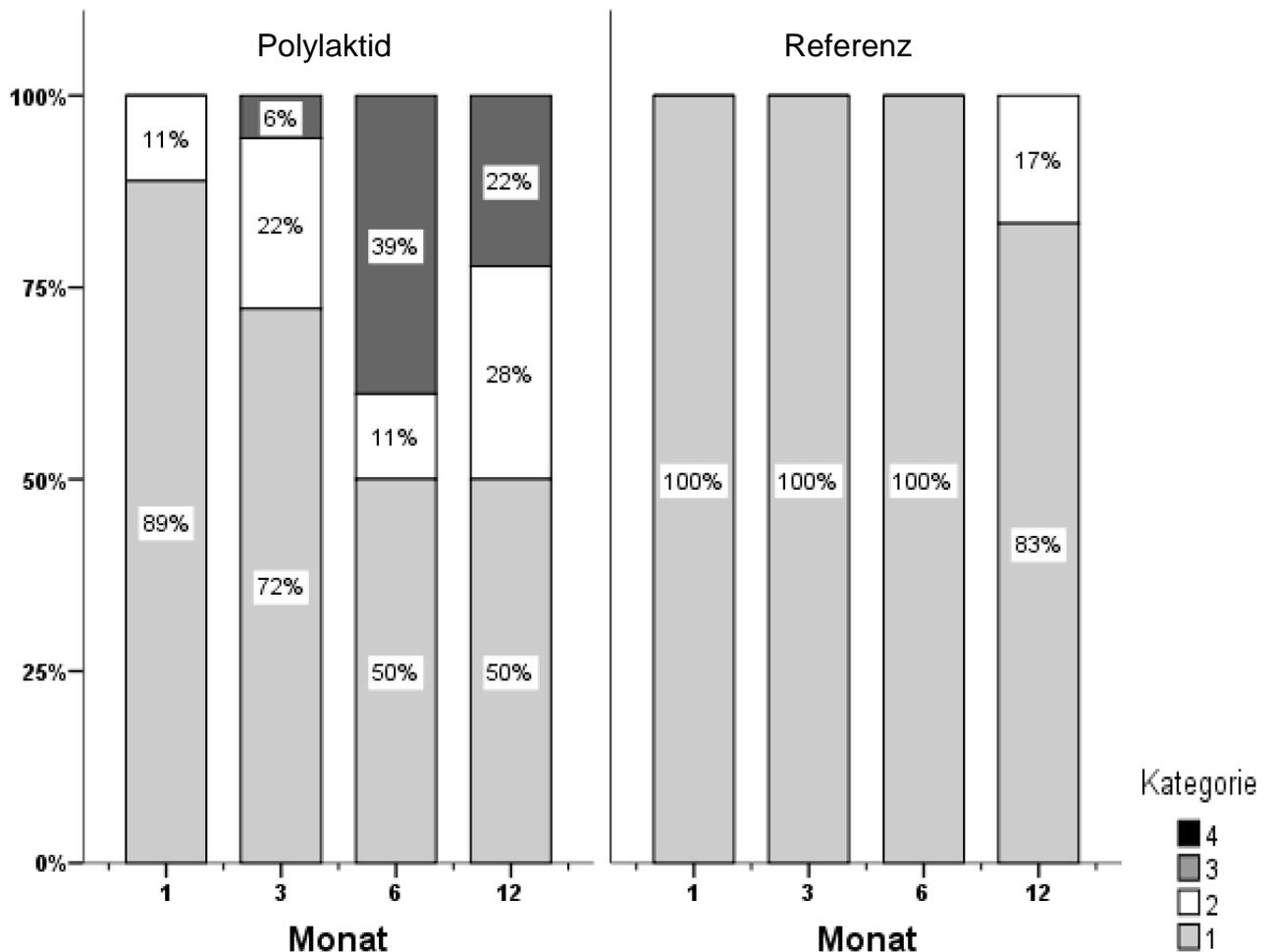


Abbildung 9: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 144 Implantate im Oberkiefer. n= 18 pro Gruppe und Monat.

3.1.4 Implantate des Unterkiefers

Bei der Untersuchung des Unterkiefers zeigte sich ein deutlich schlechteres Bild als im Oberkiefer. Bereits nach 1 Monat Beobachtungsdauer waren lediglich 56 % der Implantate der Testgruppe als unauffällig einzustufen, während bereits 17 % der Implantate verloren gegangen waren.

Nach 3 Monaten Einheilungsdauer waren keine Implantate unauffällig eingeeilt, während bereits 67 % der Implantate verloren gegangen waren. Gering auffällig waren 22 % der eingesetzten Implantate.

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach Implantatinserktion waren 50 % der Implantate in die Kategorie II der gering auffälligen Einheilungszeichen einzuordnen, während die Verlustquote etwa 28 % betrug. Bei jeweils 11 % der Implantate wurde eine unauffällige oder erheblich auffällige Einheilung festgestellt.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 12 Monaten wiederholte sich das Bild der 6-Monats-Gruppe, wobei die Verlustquote nun bei 39 % lag, darunter jedoch keine erheblich auffälligen Implantate mehr nachgewiesen werden konnten. Die Rate der unauffälligen Implantate stieg auf 28 % an, während die Rate der gering auffälligen Implantate nunmehr lediglich 33 % betrug.

In der Referenzgruppe ohne Polylaktid wiesen alle Implantate zu allen Zeitpunkten unauffällige oder lediglich gering auffällige radiologische Zeichen der Einheilung auf. Zu allen genannten Zahlen und Häufigkeiten siehe Tabelle 8 und Abbildung 10.

Kategorie	Polylaktid Monat				Referenz Monat			
	1	3	6	12	1	3	6	12
I [n] unauffällig	10	0	2	5	15	6	11	7
II [n] gering auffällig	4	4	9	6	3	12	7	11
III [n] erheblich auffällig	1	2	2	0	0	0	0	0
IV [n] Implantatverlust	3	12	5	7	0	0	0	0

Tabelle 8: Implantateinheilung der 144 Implantate im Unterkiefer über die Beobachtungsdauer.

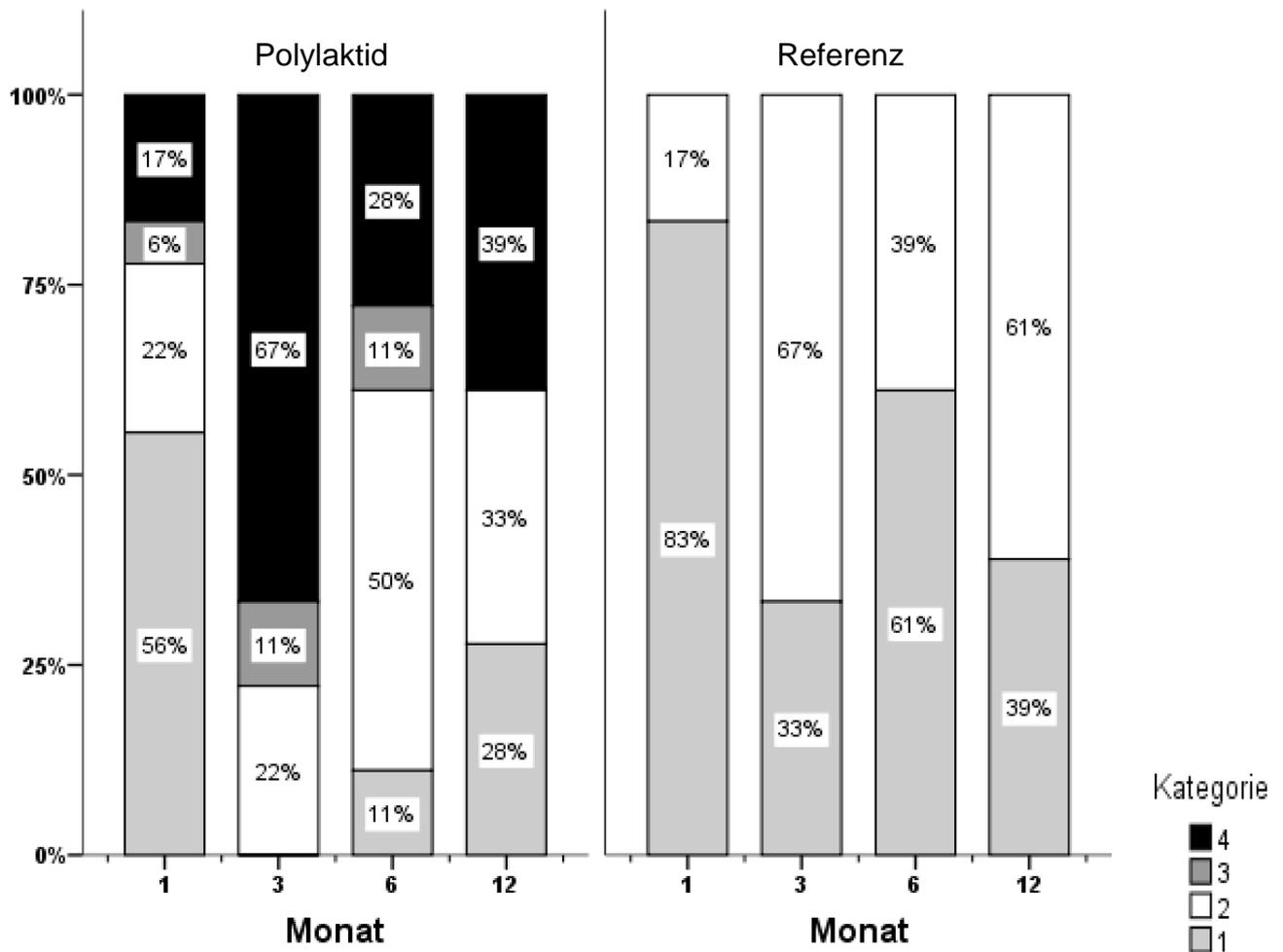


Abbildung 10: Prozentuale Häufigkeit der Einheilung aller 144 Implantate im Unterkiefer. n= 18 pro Gruppe und Monat.

3.2 Radiologische Knochenkontaktrate

Bei allen Implantaten wurden nach dem in Kapitel 2.4.3 beschriebenen Verfahren diejenigen Anteile erfasst, welche keinen Kontakt mit dem umgebenden Knochen aufwiesen.

Mehrfache Messungen belegten, dass die maximal radiologisch erfassbare Knochenkontaktstrecke bei 18,3 mm liegt.

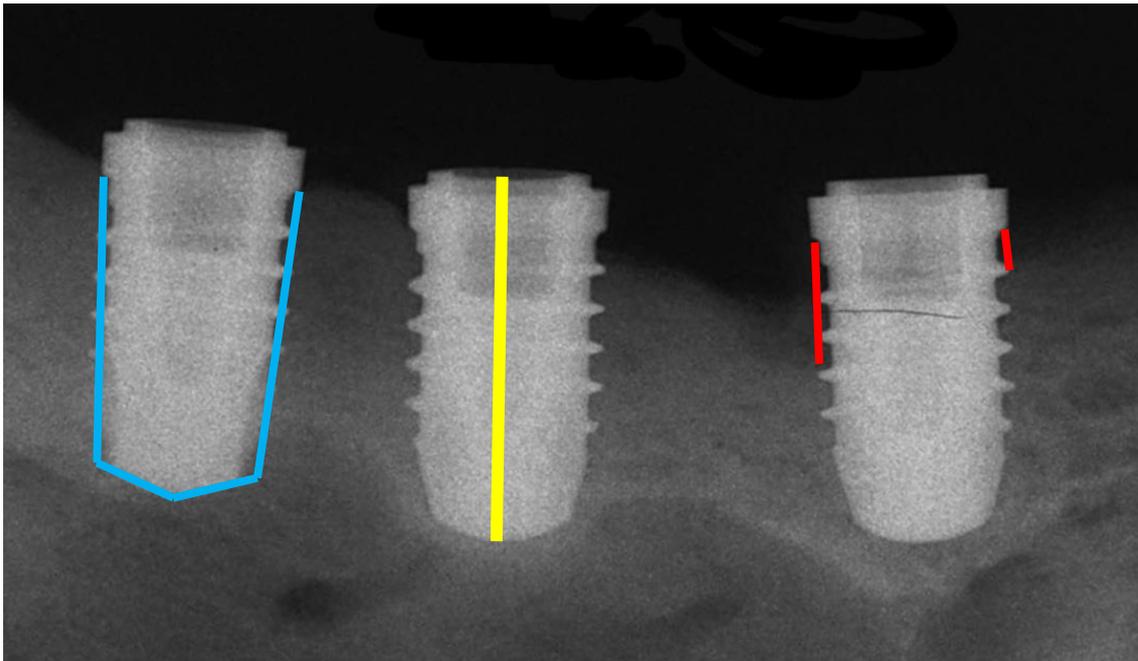


Abbildung 11: Vermessung der Knochenkontaktrate (Tier 207423, Mandibula links). Links, blau: Maximal mögliche Knochenkontaktrate eines ideal eingeheilten Implantats. Mitte, gelb: Normierung des unterschiedlichen Abbildungsmaßstabs auf die bekannte Implantatlänge von 9.4 mm. Rechts, rot: Erfassung der Osteolyse durch Summation der Länge der radiologischen Osteolyse-Zonen eines Implantats.

3.2.1 Korrelation mit der Implantatkategorie

Im Vergleich der subjektiven Einschätzung der Einheilungsqualität nach den Kriterien in Kapitel 2.4.2 wurde eine hohe Übereinstimmung des fehlenden Knochenkontakts mit der kategorischen Einschätzung des Implantats konstatiert. Der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient lag bei 0,77 und demonstriert diese hohe Übereinstimmung.

3.2.2 Knochenkontaktrate aller Implantate

Bei der Analyse wurden die verloren gegangenen Implantate ausgeschlossen, da diese keinen messbaren Knochenkontakt aufweisen (n= 27).

Die 117 Implantate der Polylaktidgruppe (alle 27 ausgeschlossenen Implantate stammen aus dieser Gruppe) zeigten einen fehlenden Knochenkontakt von durchschnittlich 3,8 mm. Die Spannweite der Messwerte ist jedoch sehr groß und reicht von vollständiger Einheilung mit 0 mm Osteolysestrecke bis hin zu 16,1 mm Strecke bei einer maximal möglichen Einheilungsstrecke von

18,3 mm. Dies wird auch durch die hohe Standardabweichung von 4,14 deutlich. Die rechnerisch ermittelte Knochenkontaktrate liegt durchschnittlich bei 79,3 %.

Bei den 144 Implantaten der Referenzgruppe war lediglich auf einer durchschnittlichen Strecke von 1,9 mm kein ossärer Kontakt feststellbar, obwohl auch hier die Spannweite der Messwerte von 0 mm bis 11 mm reichte. Die Standardabweichung betrug 2,15. Die rechnerisch ermittelte Knochenkontaktrate lag im Durchschnitt bei 89,9 % (Tabelle 9).

Die Mittelwerte beider Gruppen unterscheiden sich statistisch auf einem Signifikanzniveau von 95 % (Mann-Whitney U-Test Signifikanz < 0,0005).

	KKR %	Osteolyse [mm]	Std.abw.	Min [mm]	Max [mm]
Polylaktid	79,30	3,789	4,1393	0,0	16,1
Referenz	89,85	1,857	2,1539	0,0	11,0

Tabelle 9: Knochenkontaktrate (KKR) und Osteolysestrecke aller Implantate (n= 261).

Wird der zeitliche Verlauf über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten hinweg untersucht, so fällt in der Polylaktidgruppe die stetige Zunahme der durchschnittlichen Osteolysegrößen von 2,1 mm bis zum 6-Monats-Zeitpunkt mit 5,4 mm auf, das Ausmaß von 4,7 mm zum 12-Monats-Zeitpunkt ist annähernd vergleichbar mit dem 6-Monats-Wert.

In der Referenzgruppe zeigt sich nur eine geringfügige Osteolysestrecke von durchschnittlich 1,0 mm, welche zum 3. Monat auf 2,2 mm ansteigt und dann auf diesem Niveau verbleibt (siehe Abbildung 12).

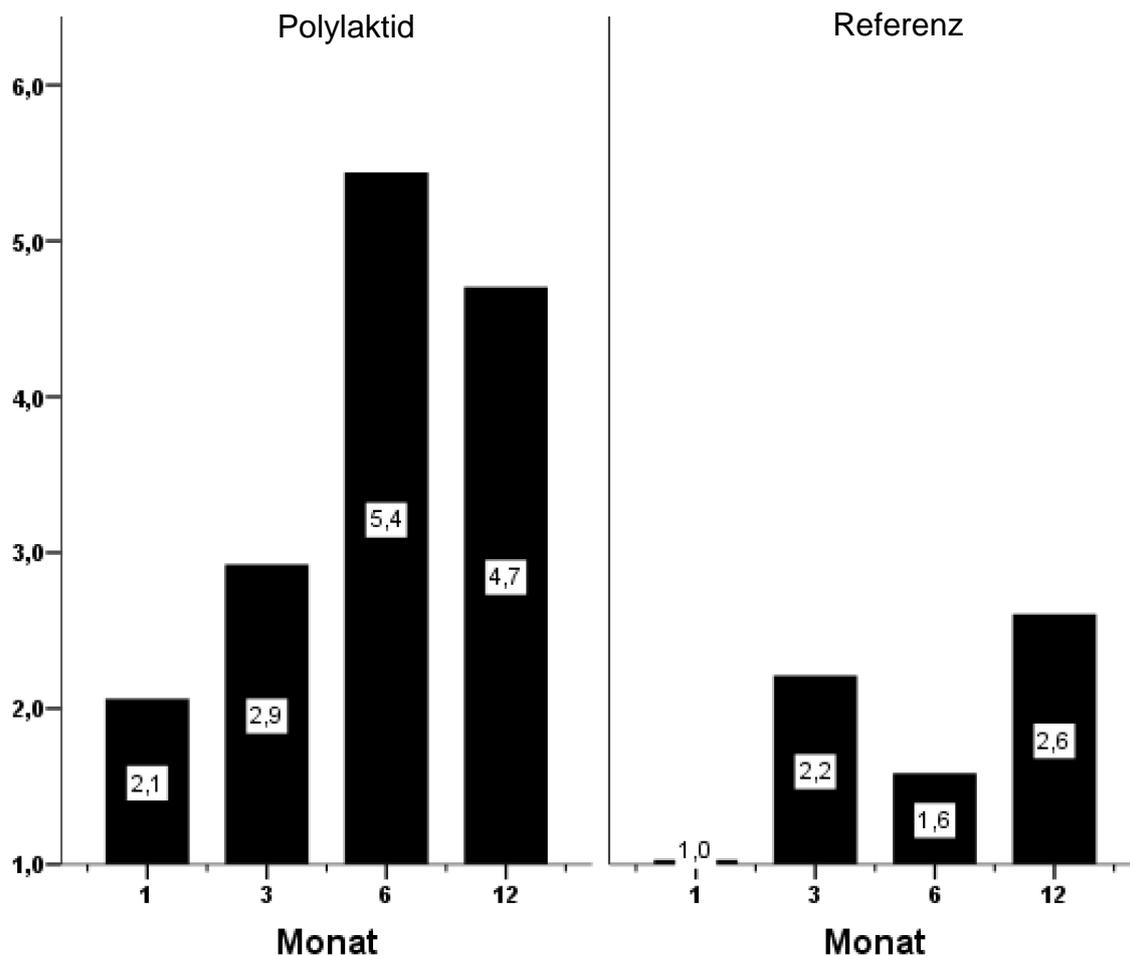


Abbildung 12: Ausmaß der Osteolyse aller Implantate. Zahlenwerte in Millimeter.

In einer globalen ANOVA-Analyse wurde der Effekt der Behandlung (Poly-laktidgruppe gegen Kontrollgruppe) zusammen mit dem Standzeit des Tieres sowie der Implantatlokalisierung im Ober- oder Unterkiefer untersucht. Hierbei wurden für die Faktoren „Behandlung“ sowie „Lokalisation“ ein signifikanter Einfluss mit p-Werten von kleiner als 0.001 (siehe Tabelle 10) und für den Faktor „Standzeit“ eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0.0280 nachgewiesen.

Osteolyse	p-Wert
Behandlung	< 0.001
Standzeit	0.0280
Lokalisation	< 0.001
Interaktion der Parameter	0.3029

Tabelle 10: Globale ANOVA-Analyse zum Einfluss von Behandlungsart, Standzeit und Lokalisation.

3.2.3 Implantate des Oberkiefers

Alle verloren gegangenen Implantate waren im Unterkiefer verortet, sodass keinerlei Werte ausgeschlossen werden mussten, die Gesamtzahl aller im Oberkiefer ausgewerteten Implantate lag somit bei 144.

Die 72 Implantate der Polylaktidgruppe zeigten auf einer durchschnittlichen Länge von 3,2 mm keinen Kontakt zur knöchernen Maxilla, die Spannweite reichte hierbei von 0 mm bis 16,1 mm, die Standardabweichung betrug 4,30. Die errechnete Knochenkontaktrate lag bei 82,7 %.

Die übrigen 72 Implantate der Referenzgruppe zeigten im Durchschnitt eine geringere Osteolysestrecke von nur 0,9 mm. Das Maximum lag bei 4,1 mm, die Standardabweichung betrug 1,15. Die durchschnittliche Knochenkontaktrate lag somit bei 95,2 % (siehe Tabelle 11).

Die Mittelwerte beider Gruppen unterscheiden sich voneinander, was durch einen Mann-Whitney U-Test mit einer Signifikanz $< 0,0005$ statistisch belegt werden kann.

	KKR %	Osteolyse [mm]	Std.abw.	Min [mm]	Max [mm]
Polylaktid	82,67	3,171	4,2973	0,0	16,1
Referenz	95,18	0,881	1,1501	0,0	4,1

Tabelle 11: Knochenkontaktrate (KKR) und Osteolysestrecke der Implantate im Oberkiefer (n= 72).

Im zeitlichen Verlauf zeigten die Implantate hinsichtlich der auftretenden Osteolysen erneut das im vorherigen Abschnitt beschriebene Verhalten. Bei der Polylaktidgruppe zeigte sich zu Beginn in der 1-Monats-Gruppe eine geringe Osteolysestrecke von lediglich durchschnittlich 0,9 mm, welches bis zum 6-Monats-Zeitpunkt auf 5,1 mm ansteigt und auf diesem Niveau konstant bleibt.

In der Referenzgruppe zeigte sich am Beginn eine sehr geringe Osteolyse von nur 0,4 mm im Durchschnitt, welche zum 3-Monats-Zeitpunkt auf 1,3 mm ansteigt und dort verbleibt (siehe Abbildung 13).

Im generalisierten linearen Modell ist im Subgruppen-Vergleich der einzelnen Standzeiten jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen

Therapiegruppen festzustellen (siehe Tabelle 12). Der nach Bonferroni-Holm adjustierte p-Wert liegt für alle vier Gruppen bei $p_{\text{Holm}} > 0.05$.

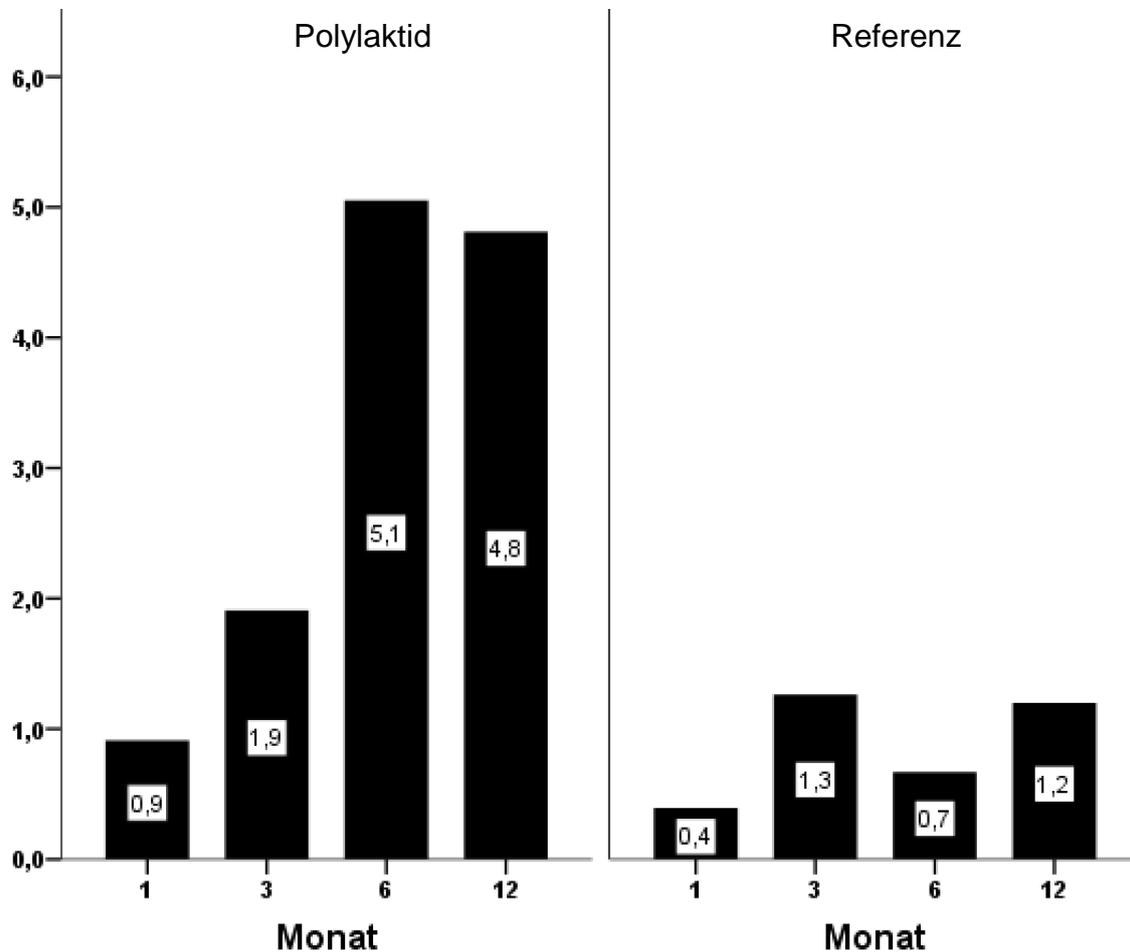


Abbildung 13: Ausmaß der Osteolysen der Oberkiefer-Implantate. Zahlenwerte in Millimeter.

Standzeit	Polylaktid		Referenz		p	p_{Holm}
	Mittelwert	Std.abw.	Mittelwert	Std.abw.		
1 Monat	0,91 mm	1,53	0,39 mm	0,74	0.3037	1
3 Monate	1,91 mm	1,77	1,26 mm	1,32	0.2926	0.7638
6 Monate	5,05 mm	5,04	0,67 mm	0,93	0.0166	0.0996
12 Monate	4,81 mm	5,70	1,20 mm	1,35	0.0430	0.2580

Tabelle 12: Ausmaß der Osteolysen der Oberkiefer-Implantate mit Standardabweichung, p-Wert des generalisierten linearen Modells sowie die nach Bonferroni-Holm adjustierten p-Werte.

3.2.4 Implantate des Unterkiefers

Alle 27 verloren gegangenen Implantate stammten aus der Polylaktid-Gruppe, sodass diese nun eine Fallzahl von $n=45$ aufweist. Diese übrigen Implantate hatten eine fehlende Knochenkontaktstrecke von durchschnittlich 4,8 mm bei einer Spannweite von 0 mm bis 12,3 mm. Die Standardabweichung lag bei 3,71. Die Knochenkontaktrate errechnete sich zu 73,9 %.

In der Referenzgruppe lag die durchschnittliche Strecke der Osteolysen bei 2,8 mm und einer Standardabweichung von 2,47. Die Spannweite der Messwerte betrug zwischen 0 mm und 11 mm, die Knochenkontaktrate lag bei 84,5 %.

Auch hier waren die Osteolysestrecken beider Gruppen statistisch unterschiedlich (Mann-Whitney U-Test Signifikanz $< 0,0005$).

	KKR	Osteolyse	Std.abw.	Min	Max
	%	[mm]		[mm]	[mm]
Polylaktid	73,89	4,778	3,7074	0,0	12,3
Referenz	84,52	2,834	2,4675	0,0	11,0

Tabelle 13: Knochenkontaktrate (KKR) und Osteolysestrecke der Implantate im Unterkiefer ($n=117$).

Im Unterschied zu den Implantaten im Oberkiefer wurden in der Gruppe der polylaktidverstärkten Unterkieferimplantate bereits zu Beginn deutlich höhere Osteolyse-Zeichen von durchschnittlich 3,4 mm festgestellt. Die ohne Knochenkontakt verbleibende Implantatlänge stieg bereits zum 3-Monats-Zeitpunkt auf durchschnittlich 6,0 mm an. Nach 6 Monaten war weiterhin eine Osteolysestrecke von 6,0 mm existent. Lediglich zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 12 Monaten reduzierte sich die Osteolysestrecke durchschnittlich auf 4,5 mm.

Auch in der Referenzgruppe ohne Polylaktid wurde bei der Implantation in den Unterkiefer eine deutlich höhere Osteolysezone von bereits 1,7 mm zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nach 1 Monat nachgewiesen. Diese

Osteolysestrecke verdoppelte sich nahezu auf 3,2 mm nach 3 Monaten, um sich zum 6-Monats-Zeitpunkt wieder auf 2,5 mm zu reduzieren. Allerdings betrug zum Untersuchungsende die durchschnittliche Osteolysestrecke wiederum 4,0 mm (siehe auch Abbildung 14).

In der Subgruppen-Analyse im generalisierten linearen Modell konnte mit Ausnahme des 6-Monats-Zeitpunkts kein signifikanter Unterschied eruiert werden. Lediglich nach 6 Monaten Standzeit war die Osteolysestrecke mit einem nach Bonferroni-Holm adjustierten p-Wert von 0.0316 signifikant verschieden (siehe Tabelle 14).

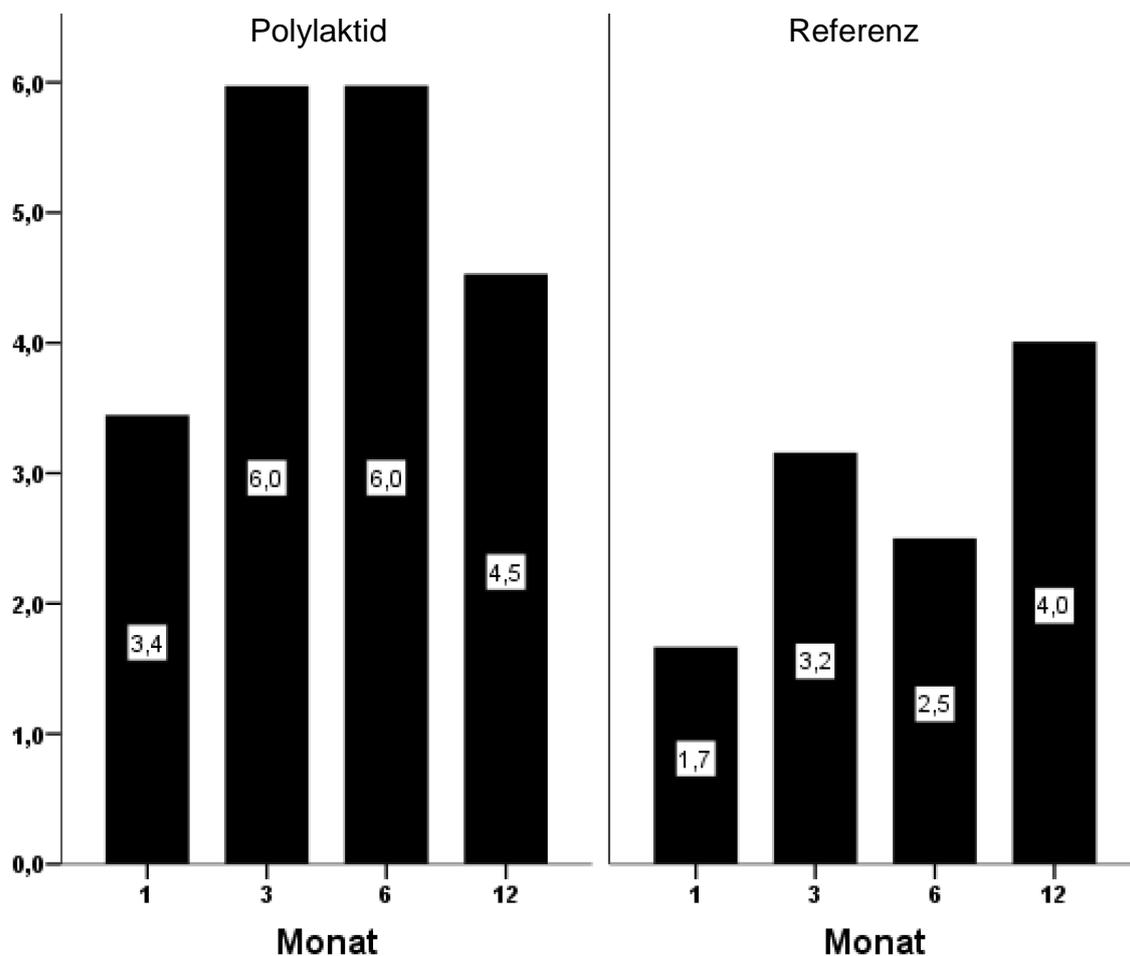


Abbildung 14: Ausmaß der Osteolysen der Unterkieferimplantate. Zahlenwerte in Millimeter.

Standzeit	Polylaktid		Referenz		p	p _{Holm}
	Mittelwert	Std.abw.	Mittelwert	Std.abw.		
1 Monat	3,45 mm	3,70	1,66 mm	1,39	0.0428	0.1672
3 Monate	5,97 mm	3,64	3,16 mm	1,94	0.2926	0.7638
6 Monate	5,97 mm	3,63	2,50 mm	3,33	0.0079	0.0316
12 Monate	4,53 mm	3,67	4,01 mm	2,36	0.5590	1

Tabelle 14: Ausmaß der Osteolysen der Unterkiefer-Implantate mit Standardabweichung, p-Wert des generalisierten linearen Modells sowie die nach Bonferroni-Holm adjustierten p-Werte.

Die verlorenen gegangenen Implantate mussten aufgrund der nicht möglichen Messung der Osteolysezone von allen weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Auch ohne statistische Signifikanz bleibt das für den Unterkiefer schlechtere Ergebnis bestehen, da alle verlorenen Implantate in die Mandibula eingesetzt wurden.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die sehr hohen Korrelationskoeffizienten in der Interklassenanalyse konnte die hohe Übereinstimmung der unterschiedlichen Beurteiler in der radiologischen Auswertung nachgewiesen werden. Auch ohne statistische Analyse fiel das isolierte Versagen der Implantate allein bei Verwendung der Polylaktidverstärkung im Unterkiefer auf.

In einer globalen ANOVA-Analyse konnten als signifikante Einflussfaktoren die Therapieform sowie die Lokalisation der Implantate herauskristallisiert werden. Im direkten Vergleich der Polylaktid-Gruppen mit den Kontrollgruppen konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test auch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Größe der knöchernen Osteolyse sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer belegt werden.

In der Subgruppen-Analyse der einzelnen Zeitpunkte durch ein generalisiertes lineares Modell konnte dieser Effekt im direkten Vergleich der Polylaktid-Gruppe mit der Kontrollgruppe jedoch statistisch nicht mehr nachgewiesen werden. Hier spielt auch die hohe Anzahl der *Drop-out*-Fälle bei der Unterkiefertestgruppe eine Rolle, sodass hier auch ohne statistische Evaluation ein deutlich schlechteres Ergebnis vorlag.

4. Diskussion

Zahnimplantate bilden einen wichtigen Baustein bei der Wiederherstellung des Kauvermögens nach Zahnverlust. Hierbei dienen die Implantate nicht nur zum Ersatz einzelner Zähne, sondern insbesondere im Rahmen der strategischen Pfeilervermehrung in der prothetischen Versorgung zur Eingliederung einer Brückenrekonstruktion und als Halte- und Stabilisierungselemente in der herausnehmbaren prothetischen Rehabilitation. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden in der zahnärztlichen Implantologie wichtige und große Fortschritte erzielt, die die Leistung und Einsatzgebiete der Implantate deutlich verbesserten und den langfristigen Erfolg sicherstellten. Ausgehend von den wegweisenden Arbeiten durch Brånemark seit den 1950er Jahren, sind mittlerweile mehr als 1000 verschiedene Implantatsysteme im Markt verfügbar (Binon 2000; Junker et al. 2009). Die Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen Systeme der unterschiedlichen Hersteller sind vielfältig und basieren hauptsächlich auf den Modifikationen der Implantatgeometrie und der Oberflächeneigenschaften.

Die zunehmende Verbreitung sowie die steigende Erfolgsrate dentaler Implantate führen zu einer erweiterten Indikationsstellung, sodass heutzutage auch Patienten mit nicht optimalen Knochenverhältnissen für die dentale Implantologie infrage kommen. Diese Patientengruppe birgt aber neue, bislang nur in geringem Maße erforschte Risiken und Herausforderungen.

Die größte neue Zielgruppe bilden hierbei die Patienten, deren Knochenqualität durch körpereigene Umbauvorgänge oder externe Noxen vorgeschädigt ist. Innerhalb dieser Gruppe sind am häufigsten die Patienten mit dem Krankheitsbild der Osteoporose betroffen. Die durch bisphosphonathaltige Medikamente bedingten Osteopathien schlagen den Bogen zur onkologischen Patientengruppe. Diese Patienten sind aufgrund der sich stetig weiter verbessernden Therapie der onkologischen Therapie auch langfristig dental rehabilitationsfähig und wünschen dies mit steigendem zeitlichem Abstand zur Tumordiagnose auch nachdrücklich. Allerdings bringt dieses Patientenkollektiv mit teilweise bestrahlten Kieferknochen oder Medikamenten, die in den

Knochen- und Gefäßstoffwechsel eingreifen, oftmals denkbar schlechte körpereigene Voraussetzungen für die Implantologie mit.

4.1 Polylaktide in der Medizin

Unter den resorbierbaren Biomaterialien hat sich in den letzten 40 Jahren die Verwendung von Polylaktid etabliert. Polylaktide werden erfolgreich als medizinische Implantate verwendet und sind neben Deutschland auch in vielen anderen Ländern zur Anwendung zugelassen (Suzuki und Ikada 2010).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bewusst auf eine Modifikation der Oberflächen der genutzten Implantate verzichtet. Stattdessen wurde ein neuer innovativer Ansatz der Verbesserung des implantataufnehmenden Knochens untersucht. Durch die Verstärkung des Knochenlagers mit einer Polylaktid-Hülse wird versucht, eine ausreichende Primärstabilität eines Implantates zu erreichen. Dieser Ansatz sollte es erlauben, auch bei einem Knochenangebot von verminderter Qualität der Stufen Q3 und Q4 nach Lekholm bzw. D3 und D4 nach Misch einen ausreichenden primären Halt des Implantats zu gewährleisten. Durch die entstehende Ruhe in der Einheilungsphase können so die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Osseointegration geschaffen werden. Die erfolgreiche Anwendung dieses Verfahrens könnte die Indikation zur dentalen Rehabilitation mit Implantaten zukünftig auch auf solche Personengruppen ausweiten, deren kompromittiertes Knochenangebot eine Primärstabilität im konventionellen Verfahren nicht erwarten lässt.

4.2 Radiologische Evaluation

Bildgebende Verfahren stellen in der Medizin seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung ein etabliertes Standardverfahren dar, das täglich in einer Vielzahl von Anwendungen am Menschen durchgeführt wird. Die Nachteile der Strahlenbelastung werden durch die mögliche Beurteilung anatomischer Strukturen aufgewogen, die sonst nur mit großem (chirurgischem) Aufwand realisierbar und nicht zerstörungsfrei wären.

In der Zahnmedizin fungiert die radiologische Verlaufsbeobachtung implantologischer Aspekte mit Einzelzahnfilmen als der anerkannte Standard für die unterschiedlichen Fragestellungen. Dennoch sind Einschränkungen durch die zweidimensionale Abbildung der Realität unvermeidbar. Die technisch mögliche dreidimensionale Beurteilung wird aber auch in den aktuellen Leitlinien aufgrund der Strahlenbelastung für die Verlaufsbeurteilung nicht empfohlen (Nitzsche et al. 2012). Durch die notwendige destruktive Probengewinnung verbietet sich der wissenschaftliche Goldstandard der feingeweblichen Analyse zur Gewebeuntersuchung am Menschen.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die subjektive Beurteilung der generierten Bilder. Die Befundung radiologischer Aufnahmen ist trotz meist eindeutig definierter Kriterien in der klinischen Routine stark von der Erfahrung und dem Wissen der untersuchenden Person abhängig.

4.3 Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich durch die problemlose Einheilung aller Implantate in den jeweiligen Referenzgruppen die technisch einwandfreie Insertion der Implantate. In den Referenzgruppen waren über den gesamten Untersuchungszeitraum größtenteils unauffällige Heilungsverläufe zu verzeichnen. Mit zunehmender Dauer der Einheilung waren nur teilweise gering auffällige Defektsituationen am Knochen feststellbar.

4.3.1 Vergleich des Implantaterfolgs im Oberkiefer und im Unterkiefer

Aufgrund der allein im Unterkiefer verloren gegangenen Implantate der Polylaktid-Gruppe stellte sich die Frage, ob die Lokalisation im Ober- oder Unterkiefer den Ausschlag für den Erfolg der Implantation gibt.

Die Heilung verlief im Oberkiefer besser als im Unterkiefer. So waren zum 6-Monats-Zeitpunkt in der Maxilla in der Polylaktid-Gruppe nur unauffällige knöcherne Situationen vorhanden, während in der Mandibula in bis zu 67 % gering auffällige Heilungsverläufe zu verzeichnen waren.

Die Größe der radiologisch evaluierten Osteolysen war im Oberkiefer gering und lag nach 12 Monaten Einheilzeit durchschnittlich bei 1,2 mm. Im Unterkiefer lagen die Mittelwerte zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten jeweils bei knapp dem Doppelten der Oberkieferwerte.

Die Einstufung der Knochenheilung in der Polylaktid-Gruppe zeigte im Oberkiefer eine Abnahme der unauffälligen Implantate über den Beobachtungszeitraum auf 50 %, während im Unterkiefer bei stark schwankenden Zahlen lediglich über einzelne Implantate dieses Urteil gefällt werden konnte. Diesem stand eine Verlustrate von 67 % der Implantate in der 3-Monats-Gruppe gegenüber, die allerdings in den 6- und 12-Monats-Gruppen bei 28 % bzw. 39 % lagen.

Die Vermessung der Knochenkontaktrate bestätigte auch dieses Bild, bei der im Oberkiefer eine Zunahme der Osteolysestrecke bis zum 6-Monats-Zeitpunkt mit anschließendem konstantem Verlauf nachgewiesen werden konnte. Dieser Befund stand in großem Gegensatz zum Unterkiefer, in dem bereits nach 3 Monaten ein dann auch im weiteren Verlauf konstant hohes Fehlen des Knochen-Implantat-Kontakts konstatiert werden musste.

Im Unterkiefer waren dennoch insbesondere zum Ende des Untersuchungszeitraums nahezu zwei Drittel der Implantate leicht auffällig. Diese Einstufung wurde auch durch die Vermessung der Knochenkontakte gestützt. Diese zeigte im Unterkiefer deutlich längere Osteolyse-Strecken auf.

In der Therapiegruppe mit Polylaktid blieb die Tatsache bestehen, dass alle verloren gegangenen Implantate aus der Unterkieferregion stammten.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu zahlreichen Untersuchungen am Menschen, die üblicherweise in der Mandibula ein besseres Ergebnis für die Implantateinheilung sehen als für die Maxilla. Weiterhin werden für den Frontzahnbereich höhere Einheilraten als im Seitenzahnbereich berichtet (Adell et al. 1990; Drago 1992; Moy et al. 2005). Von den zahlreichen, in der Literatur genannten Faktoren (Knochenangebot, begleitende Erkrankungen, Erfahrung des Operateurs usw.), die die Einheilung eines Implantats erschweren, kommt für den in dieser Untersuchung verwendeten Versuchansatz lediglich die

vorgehende Operation als benachteiligendes Ereignis infrage. Hierbei scheint der in der Maxilla vorkommende, eher spongiöse Knochen die eingebrachte Modifikation durch das Polylaktid besser zu verarbeiten als der kortikale Knochen der Mandibula.

4.3.2 Polylaktid-Gruppen im Vergleich zu Referenzgruppen

Die Einstufung der Knocheneinheilung in der Referenzgruppe war – bei geringen Unterschieden – über die gesamte Beobachtungsdauer von 12 Monaten hinweg als konstant gut zu bezeichnen.

Nach Verwendung der Polylaktid-Verstärkung des Knochens wurde erschreckenderweise eine hohe Zahl von Implantatverlusten evident. Diese Verluste sind ausschließlich im Unterkiefer aufgetreten. Die Verlustquote ergab ein Spektrum zwischen 17 % nach 1 Monat und 67 % nach 3 Monaten.

Bei der Vermessung der Länge der Osteolysen mit Kontakt zum Implantat war ein ähnliches Bild festzustellen. Die Verwendung von Polylaktid ging mit einer Vergrößerung der Osteolysezonen einher. Dieses Ergebnis war vor allem im Unterkiefer ausgeprägt.

Bekanntermaßen reagiert der menschliche Körper auf die beim Abbau von Polylaktid-Implantaten freiwerdenden Stoffe mit einem entzündlichen Umbau in Form einer Fremdkörperreaktion. Nach Böstmann sind hierbei insbesondere Knochenregionen mit schlechter Vaskularisierung als Risiken bekannt (Böstman und Pihlajamäki 2000). Zu diesen Knochentypen zählt auch die mehrheitlich kortikal aufgebaute Mandibula.

Weiterhin ist bekannt, dass beim Abbau der Polylaktidhülsen saure Valenzen (siehe Kapitel 1.3.2) frei werden, die sich bei dem hier verwendeten ungepufferten Polylaktid erhöhen und ebenfalls einen Entzündungsreiz auf den Knochen ausüben (Schliephake et al. 2008). Die Kombination aus kortikalem Knochen mit schlechterer Durchblutung und dem Auftreten von sauren Valenzen kann so die erhöhten Verlustraten und den reduzierten Knochenkontakt erklären.

4.4 Hypothesen zur Verschlechterung des Implantaterfolgs

4.4.1 Fehlendes Kontaktinterface Knochen-Implantat

Bei der Interpretation der präsentierten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass durch die Verwendung der Hülse die Knochen trabekel durch geschmolzenes Polylaktid zwar gestützt und verstärkt werden, möglicherweise aber auch der direkte Kontakt der Trabekel mit der Implantatoberfläche reduziert oder gar blockiert wird. Daher können die zeitlich etablierten Abläufe der Osseointegration im vorliegenden Versuchsaufbau von anderen Untersuchungen in starkem Maße abweichen, da vor einer weitgehenden Degradation der Polylaktid-Hülse kein knöcherner Kontakt mit dem Implantat hergestellt werden kann.

4.4.2 Chemische Schädigung des Knochens

Untersuchungen von Heidemann (Heidemann et al. 2001; Heidemann et al. 2002) haben den Beleg erbracht, dass während der Degradation von Polylaktiden im umgebenden Gewebe der pH-Wert sinkt. Aus dem Auftreten saurer Abbauprodukte ergeben sich negative, teils osteolytische Auswirkungen auf den Knochen (Gruber et al. 2009).

Auch dieser Effekt ist im kortikalen Knochen des Unterkiefers deutlicher ausgeprägt, da aus der geringeren Gefäßdichte eine verlangsamte Abfuhr der für die Knochenregeneration schädlichen sauren Valenzen resultiert (Graf et al. 2012).

Weiterhin muss nach dem Abbau des Polylaktids die unweigerlich auftretende Fremdkörperreaktion in Form einer vorübergehenden weichgewebigen narbigen Heilung durch den Organismus in Knochengewebe umgewandelt werden (Suzuki und Ikada 2010). Dieser Vorgang verlängert zusätzlich die Zeit, die zur Herstellung eines Knochen-Implantat-Kontakts erforderlich ist.

4.4.3 Thermische Schädigung des Knochens

Bei der Insertion der Implantate wurde nach dem wassergekühlten Aufbereiten des Implantatstollens die Polylaktidhülse durch ein ultraschallgestütztes Verfahren mit dem umgebenden Knochen verbunden. Durch die hierbei auftretende unvermeidliche thermische Komponente ist eine Schädigung des Knochens denkbar. Die meisten menschlichen körpereigenen Proteine denaturieren bereits bei einer Temperatur von 47 °C. Eine thermische Schädigung von Knochen wird allgemein ab einer Temperatur von 56 – 60 °C angenommen (Eriksson et al. 1982). Bereits eine Erhöhung auf 53 °C für die Dauer von einer Minute hat durch den in den folgenden Wochen auftretenden Rückgang der kapillären Blutversorgung äußerst negative Auswirkungen auf das Regenerationsvermögen des Knochens.

Dieser Effekt ist im kortikalen Knochen der Mandibula, die aufgrund ihres Aufbaus mit einem nur geringen spongiösen Anteil durch eine schlechtere Blutversorgung gekennzeichnet ist, in deutlicherem Maße ausgeprägt als in der mehr spongiösen Struktur der Maxilla. Im Oberkiefer ist im Gegensatz zum Unterkiefer durch die spongiöse Struktur eine effektivere Wärmeabfuhr gewährleistet (Graf et al. 2012; Kim et al. 2013a). Inwieweit dieser Effekt einen Einfluss auf die Einheilung von Implantaten ausübt, wird aktuell noch diskutiert (Trisi et al. 2014).

Im vorliegenden Versuch wurde die Temperaturänderung während des Präparationsvorgangs im Abstand von 1 mm zum Bohrstollen erfasst. Hierbei wurde bei der Verwendung der Polylaktidhülsen eine durchschnittliche Temperaturerhöhung auf 56,4 °C im kortikalen Unterkiefer und auf lediglich 48,1 °C im Oberkiefer festgestellt. Diese Ergebnisse waren nicht Teil dieser Arbeit und werden in einer gesonderten, aktuell noch nicht zitierfähigen Arbeit analysiert.

4.4.4 Druckschädigung des Knochens

Traditionell wird auch das Auftreten einer Nekrose als Antwort des Knochens auf eine erhöhte Druckbelastung diskutiert. Tatsächlich wurde der häufig

verwendete Begriff einer „knöchernen Drucknekrose“ bislang nicht eindeutig definiert. Im Umfeld der dentalen Implantologie wird dieser Begriff meist synonym mit erhöhten Einbring-Drehmomenten verwendet und ist meist auf die Betrachtung des kortikalen Knochens beschränkt (Winwood et al. 2006; Bashutski et al. 2009). Neuere Publikationen bestreiten jedoch das Auftreten einer Nekrose im Knochen und sprechen lediglich von einer erhöhten Remodellations-Notwendigkeit ohne Auswirkungen auf die Erfolgsraten der Implantate (Trisi et al. 2011; Grandi et al. 2013; Khayat et al. 2013).

Im vorliegenden Versuchsaufbau wurde das Drehmoment beim Einbringen erfasst und wird, wie die Temperaturschädigung, in einer eigenen Arbeit analysiert.

4.5 Hypothesen bezüglich des Tiermodells

Die Untersuchung neuer alloplastischer Materialien *in vivo* im Tiermodell ist in der Medizin weitverbreitet und vor dem klinisch-therapeutischen Einsatz obligat. In der Tierversuchskunde wird zwischen dem Kleintiermodell (Mäuse, Ratten) und dem Großtiermodell (Hunde, Schafe, Schweine) differenziert. In der Implantologie und Parodontologie haben sich Tieruntersuchungen am Großtier etabliert (Lindhe et al. 2013). Bei der Planung einer tierexperimentellen Untersuchung wird eine Spezies ausgewählt, die die humanen Verhältnisse auf anatomischer und physiologischer Ebene bestmöglich wiedergibt. In der vorliegenden Untersuchung wurde besondere Sorgfalt auf die Reproduktion der Knochencharakteristika gelegt. Der Knochen des Göttinger Minischweins ist hinsichtlich des Knochenaufbaus, der Knochendichte und des Mineralgehalts dem humanen Knochen sehr ähnlich (Hönig und Merten 1993; Aerssens et al. 1998; Swennen et al. 2002; Wang et al. 2007). Weiterhin ist der Metabolismus des Göttinger Minischweins hinsichtlich der Frakturheilung, der Remodellation sowie der Osteoneogenese mit dem Menschen vergleichbar (Rühe et al. 2009). Das ausgewählte Tiermodell erlaubt die Implantation in einen zahnlosen Kiefer. Dies reproduzierte die humane präimplantologische klinische Situation, der Eingriff wurde dann in analoger Technik mit dem üblichen Instrumentarium durchgeführt.

4.5.1 Fehlende physiologische Belastung der Implantate

Während der Versuchsdauer von insgesamt 12 Monaten fand keine physiologische Belastung der Implantate statt. Durch die ausbleibende Belastung und die fehlende prothetische Versorgung der Implantate unterbleibt im gewählten Tiermodell der physiologische Reiz zur Einheilung der Implantate. Die funktionelle Belastung der Implantate spielt in der sekundären Osseointegration eine wichtige Rolle und fördert durch die kontinuierliche Apposition und Resorption die Bildung des lamellären Knochens um das Implantat. Die unterbliebene Belastung der Implantate führt in Analogie zum unbezahnten Kiefer zu einer Involutionstrophie, diese könnte insbesondere die koronalen Osteolysen erklären (Atwood 1979).

In neueren Metanalysen (Chrcanovic et al. 2015) wird als optimaler Belastungszeitpunkt für Implantate der Zeitraum von 3 – 6 Monaten nach Einbringen angenommen. Da in der vorliegenden Studie zum 6-Monats-Zeitpunkt bereits 20 der insgesamt 27 Implantate verloren gegangen waren, ist nicht davon auszugehen, dass eine theoretisch denkbare prothetische Versorgung zu einer grundlegenden Veränderung der Ergebnisse einen Beitrag geleistet hätte.

4.5.2 Fehlende Knochenkompromittierung

Das verwendete Tiermodell wies keinen kompromittierten Knochen auf, sodass bei der Implantation ideale knöcherne Voraussetzungen vorgefunden wurden. Die Anwendung von Polylaktid-Hülsen ist bei gesunden knöchernen Verhältnissen kritisch zu beurteilen und kann mit den Bedingungen eines stattgehabten osteoporotischen Knochenumbaus nicht unmittelbar verglichen werden. Die unvermeidbare entzündliche Fremdkörperreaktion auf das Polylaktid im direkten Kontakt zum präparierten Knochen ist im vorliegenden Experiment in vollem Umfang zu erwarten und kann sich kontraproduktiv auf die knöcherne Heilung auswirken (Jensen et al. 2006; Suzuki und Ikada 2010).

Die deutlich besseren Ergebnisse im Bereich des Oberkiefers können einen Hinweis darauf liefern, dass bei einem spongiösen Knochen, wie er im

Oberkiefer vorzufinden ist, ein schädigender Einfluss ausbleibt oder eine weitere Rarefizierung des Knochens möglicherweise wie in der Wirbelsäule zu einem positiven Erfolg führt (Heidenreich et al. 2011).

4.6 Verbesserungsmöglichkeiten des Versuchsansatzes

Ein Schwachpunkt des vorliegenden Versuchsansatzes liegt in der Verwendung von „gesunden“ Minischweinen begründet. Das Göttinger Minischwein ist ein anerkanntes Tiermodell zur Erforschung von Fragestellungen in der implantologischen Forschung. Durch die fehlenden Grunderkrankungen sind sie jedoch kein suffizientes Modell, um die Implantation in kompromittiertem Knochengewebe zu untersuchen. Im vorliegenden Versuchsaufbau wurde so leider nur die negative Wirkung der Anwendung eines Materials zur Amelioration von Knochen sichtbar, welches im gesunden, nicht beeinträchtigten Knochen seine Vorteile nicht zur Geltung bringen konnte. Hier wäre eine denkbare Verbesserung die Verwendung eines Tiermodells, welches tatsächlich klinische Zeichen einer Osteoporose aufweist. Entsprechende Variationen des Göttinger Minischweins sind in der Erprobung, erfordern jedoch durch die notwendige Ovariectomie zusätzliche operative Eingriffe sowie erhöhte Standzeiten zur Ausbildung der Osteoporose (Scholz-Ahrens et al. 2007; Kim et al. 2013b).

Das Problem der auftretenden sauren Degradation lässt sich durch die Verwendung von gepuffertem Polylaktid kompensieren. Durch die Zugabe von Kalziumhydroxid ist es möglich, den pH-Wert während des Abbaus des Polylaktids auch über mehrere Monate hinweg im physiologischen Bereich zu halten (Schiller und Epple 2003; Schiller et al. 2004).

5. Zusammenfassung

Die dentale Implantologie bietet derzeit eine der besten rehabilitativen Möglichkeiten nach Zahnverlust. Die überzeugenden Ergebnisse und Erfolgsraten der letzten Jahrzehnte machten eine Ausweitung der Indikation auf immer mehr Patientengruppen möglich. Bei der in der Gesellschaft häufig auftretenden Osteoporose sind aufgrund der Verminderung des Mineralgehalts des Knochens die Voraussetzungen für den Erfolg der Implantation nicht optimal. In diesen Fällen gelingt es oftmals nicht, die für eine sichere knöcherne Einheilung unerlässliche Primärstabilität zu erreichen. Bisher wurden Modifikationen nur am Implantat selbst durch Änderungen in der Geometrie sowie der Beschaffenheit der Oberfläche vorgenommen. Eine Modifikation des knöchernen Implantatbettes zum Erreichen einer ausreichenden Primärstabilität ist bis jetzt nicht untersucht worden.

Die vorliegende Arbeit validiert durch klinisch anwendbare radiologische Untersuchungen den langfristigen Erfolg über einen Zeitraum von 12 Monaten. Im etablierten Großtiermodell des Göttinger Minischweines wurden nach Zahnextraktion im Prämolarenbereich je 3 handelsübliche SPI element-Implantate pro Quadrant in dem vom Hersteller empfohlenen operativen Vorgehen eingesetzt. In einem randomisierten *Split-mouth*-Design wurden in jeweils einem Quadranten des Ober- und Unterkiefers die präparierten Implantatstollen durch die ultraschallgestützte Verschweißung einer Polylaktid-Hülse verstärkt.

Nach Standzeiten von 1, 3, 6 und 12 Monaten wurden Einzelzahnfilm-Aufnahmen erstellt und durch mehrere in der Implantologie erfahrene Personen ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine metrische Erfassung der Osteolysezonen. Die statistische Auswertung wies eine hohe interindividuelle Korrelation der Ergebnisse der befundenden Personen (unjustierte Intra-Klassen-Korrelation von 0,810) sowie eine hohe Korrelation mit den objektiv erhobenen Messwerten der Osteolysezonen nach (Spearman-Rangkorrelation von 0,77).

Leider wurde durch die Verstärkung durch die Polylaktidhülse nicht die erwartete Verbesserung der Osseointegration erreicht. So kam es im Oberkiefer

sowohl zu einer Zunahme der erheblich auffälligen radiologischen Parameter als auch zu einer Vergrößerung der Osteolysezonen auf 5,1 mm und 4,8 mm nach 6 bzw. 12 Monaten Einheilzeit. Im Unterkiefer resultierte in der Polylaktid-Therapiegruppe eine erschreckend hohe Zahl von Implantatverlusten, so gingen insgesamt 27 der mit Polylaktid eingesetzten 72 Implantate (38 %) über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten verloren. Auch die periimplantären osteolytischen Strecken waren signifikant erhöht und stiegen von anfänglich durchschnittlich 3,4 mm auf 6,0 mm an. In den Referenzgruppen mit klassischer Implantationstechnik wurden keinerlei Implantatverluste festgestellt, und sie waren sowohl in der subjektiven Qualitätseinschätzung als auch in der Auswertung der Osteolysen signifikant besser. Allerdings war auch in der Referenzgruppe zu beobachten, dass der Unterkiefer deutlich schlechtere Ergebnisse als der Oberkiefer erbrachte.

Obwohl das verwendete Großtiermodell ein anerkannt gutes und etabliertes Modell in der implantologischen Forschung repräsentiert, scheint es in der vorliegenden Pilotstudie für die gegebene Aufgabenstellung nicht ideal geeignet zu sein. So geht offensichtlich aufgrund der idealen knöchernen Voraussetzungen jegliche Modifikation des Implantatbettes mit einer Verschlechterung des Heilungserfolgs einher. Der Einsatz der Polylaktidverstärkung im kortikalen Unterkiefer führt somit zu einer inakzeptablen Verlustrate an Implantaten, während die traditionell implantologisch schlechtere Maxilla aufgrund ihrer mehr spongiösen Struktur mehr dem angestrebten osteoporotischen Knochen ähnelt und in dieser Studie vorteilhaftere Ergebnisse liefert. Die Freisetzung saurer Valenzen bei der Degradation der Polylaktid-Hülsen kann als mögliche Ursache infrage kommen. Weitere mögliche Faktoren (thermische Schädigung bei der Präparation der Kavität und Drucknekrosen durch zu hohes Drehmoment beim Einbringen der Implantate) waren nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden in einer weiteren Untersuchung bearbeitet.

6. Literaturverzeichnis

- Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P (2013): Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 92, 279–83
- Abuhussein H, Pagni G, Rebaudi A, Wang H-L (2010): The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 21, 129–36
- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI (1981): A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 10, 387–416
- Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark PI, Jemt T (1990): Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5, 347–59
- Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J (1998): Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139, 663–70
- Albrektsson T, Sennerby L (1991): State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol* 18, 474–81
- Albrektsson T, Sennerby L, Wennerberg A (2008): State of the art of oral implants. *Periodontol 2000* 47, 15–26
- Al-Hezaimi K, Nevins M, Kim S-W, Fateh A, Kim DM (2014): Efficacy of growth factor in promoting early osseointegration. *J Oral Implant* 40, 543–8
- Ammann P, Rizzoli R (2003): Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 14 Suppl 3, S13-8
- Angelopoulos C, Aghaloo T (2011): Imaging technology in implant diagnosis. *Dent Clin North Am* 55, 141–58
- Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J (2005): Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 32, 645–52
- Atsumi M, Park S-H, Wang H-L (2007): Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22, 743–54
- Atwood DA (1979): Bone loss of edentulous alveolar ridges. *J Periodontol* 50, 11–21
- August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J (2001): Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg* 59, 1285-9–1
- Bashutski JD, D’Silva NJ, Wang H-L (2009): Implant compression necrosis: current understanding and case report. *J Periodontol* 80, 700–704
- Bendix D (1998): Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. *Polym Degrad Stab* 59, 129–135
- Benninga H: A history of lactic acid making: a chapter in the history of biotechnology. Band 11; Springer 1990

- Bernhardt R, van den Dolder J, Bierbaum S, Beutner R, Scharnweber D, Jansen J, Beckmann F, Worch H (2005): Osteoconductive modifications of Ti-implants in a goat defect model: characterization of bone growth with SR μ CT and histology. *Biomaterials* 26, 3009–19
- Bhattarai G, Lee YH, Lee MH, Yi HK (2013): Gene delivery of c-myc increases bone formation surrounding oral implants. *J Dent Res* 92, 840–5
- Binon PP (2000): Implants and components: entering the new millennium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15, 76–94
- Binon PP, Fowler CN (1993): Implant-supported fixed prosthesis treatment of a patient with Sjogren's syndrome: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8, 54–8
- Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S, Linde A, Hansson BG (1996): Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25, 63–8
- Bono CM, Einhorn TA (2003): Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J* 12 Suppl 2, S90-6
- Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A (2009): Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 24 Suppl, 12–27
- Bos RR, Rozema FR, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, Verwey AB, Nieuwenhuis P, Jansen HW (1991): Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats. *Biomaterials* 12, 32–6
- Böstman O, Pihlajamäki H (2000): Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials* 21, 2615–21
- Boyce BF, Xing L (2007): The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep* 5, 98–104
- Brady JM, Cutright DE, Miller RA, Barristone GC (1973): Resorption rate, route, route of elimination, and ultrastructure of the implant site of polylactic acid in the abdominal wall of the rat. *J Biomed Mater Res* 7, 155–66
- Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A (1969): Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3, 81–100
- Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A (1977): Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 16, 1–132
- Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T: *Tissue-Integrated Prostheses. Osseointegration in Clinical Practice*. Quintessence Publishing, Chicago 1985
- Brunski JB, Puleo DA, Nanci A (2000): Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15, 15–46
- Bücheler E, Lackner K-J, Thelen M: *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen*. Thieme, Stuttgart 2006
- Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H (1991): Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25, 889–902

- Cairns NJ, Percy MJ, Smeathers J, Adam CJ (2013): Ability of modal analysis to detect osseointegration of implants in transfemoral amputees: a physical model study. *Med Biol Eng Comput* 51, 39–47
- Cameron HU, Pilliar RM, Macnab I (1976): The rate of bone ingrowth into porous metal. *J Biomed Mater Res* 10, 295–302
- Cano J, Campo J (2012): Bone implant sockets made using three different procedures: a stability study in dogs. *J Clin Exp Dent* 4, e217-20
- Chawla AS, Chang TM (1985): In-vivo degradation of poly(lactic acid) of different molecular weights. *Biomater Med Devices Artif Organs* 13, 153–62
- Chiu H-C, Chiang C-Y, Tu HP, Wikesjö UME, Susin C, Fu E (2013): Effects of bone morphogenetic protein-6 on periodontal wound healing/regeneration in supraalveolar periodontal defects in dogs. *J Clin Periodontol* 40, 624–30
- Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC (2004): Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 13, 79–87
- Choi H-H, Chung C-H, Kim S-G, Son M-K (2014): Reliability of 2 implant stability measuring methods in assessment of various periimplant bone loss: an in vitro study with the Periotest and Osstell Mentor. *Implant Dent* 23, 51–6
- Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A (2015): Immediately loaded non-submerged versus delayed loaded submerged dental implants: a meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44, 493–506
- Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NRF, Cardaropoli G, Thompson VP, Lemons JE (2009): Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88, 579–96
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis (1993) *Am J Med* 94, 646–50
- Cunha A, Renz RP, Blando E, de Oliveira RB, Hübler R (2014): Osseointegration of atmospheric plasma-sprayed titanium implants: Influence of the native oxide layer. *J Biomed Mater Res A* 102, 30–36
- Curtis JW Jr (1996): Implant placement and restoration following bone marrow transplantation for chronic leukemia: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11, 81–6
- Cutright DE, Beasley JD 3rd, Perez B (1971): Histologic comparison of polylactic and polyglycolic acid sutures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32, 165–73
- Dachverband Osteologie (2009): DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 18, 304–328
- Dave M, Davies J, Wilson R, Palmer R (2013): A comparison of cone beam computed tomography and conventional periapical radiography at detecting peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res* 24, 671–8
- De Bruyn H, Vandeweghe S, Ruyffelaert C, Cosyn J, Sennerby L (2013): Radiographic evaluation of modern oral implants with emphasis on crestal bone level and relevance to peri-implant health. *Periodontol 2000* 62, 256–70
- de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA (2008): Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res* 25, 2357–69

- Delling G, Schulz A, Seifert G (1979): Histomorphometric analysis of bone changes in surgically proven primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis--the importance of bone biopsy in diagnosis. *Pathol Res Pr* 166, 90–100
- Dempster DW, Laming CL, Kostenuik PJ, Grauer A (2012): Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther* 34, 521–36
- Devlin H, Garland H, Sloan P (1996): Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg* 54, 1087–91
- Ding M (2000): Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. *Acta Orthop Scand Suppl* 292, 1–45
- Donath K, Breuner G (1982): A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11, 318–26
- Drago CJ (1992): Rates of osseointegration of dental implants with regard to anatomical location. *J Prosthodont* 1, 29–31
- Duarte PM, Cesar Neto JB, Goncalves PF, Sallum EA, Nociti FH junior (2003): Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent* 12, 340–6
- Elsubeihi ES, Zarb GA (2002): Implant prosthodontics in medically challenged patients: the University of Toronto experience. *J Can Dent Assoc* 68, 103–8
- Eraslan O, Inan Ö (2010): The effect of thread design on stress distribution in a solid screw implant: a 3D finite element analysis. *Clin Oral Investig* 14, 411–6
- Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, McQueen D (1982): Thermal injury to bone. A vital-microscopic description of heat effects. *Int J Oral Surg* 11, 115–21
- Felfel RM, Ahmed I, Parsons AJ, Rudd CD (2013): Bioresorbable composite screws manufactured via forging process: pull-out, shear, flexural and degradation characteristics. *J Mech Behav Biomed Mater* 18, 108–22
- Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Giardino R (2002): Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17, 28–37
- Fitzpatrick LA (2002): Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 77, 453–68
- Franco R de L, Chiesa R, de Oliveira PT, Beloti MM, Rosa AL (2008): Bone response to a Ca- and P-enriched titanium surface obtained by anodization. *Braz Dent J* 19, 15–20
- Friberg B, Sennerby L, Roos J, Johansson P, Strid CG, Lekholm U (1995): Evaluation of bone density using cutting resistance measurements and microradiography: an in vitro study in pig ribs. *Clin Oral Implants Res* 6, 164–71
- Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U (1999): A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28, 297–303
- Fu E, Hsieh Y-D, Nieh S, Wikesjo UM, Liu D (1999): Effects of cyclosporin A on alveolar bone: an experimental study in the rat. *J Periodontol* 70, 189–94

- Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T (2000): Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *J Periodontol* 71, 287–98
- Garg AK, Vicari A (1995): Radiographic modalities for diagnosis and treatment planning in implant dentistry. *Implant Soc* 5, 7–11
- Gerlach KL (2000): Resorbierbare Polymere als Osteosynthesematerialien. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1, S91-102
- Gilding D, Reed A (1979): Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly (actic acid) homo-and copolymers: 1. *Polymer* 20, 1459–1464
- Goldberg NI, Gershkoff A (1949): The implant lower denture. *Dent Dig* 55, 490–4
- Gourlay SJ, Rice RM, Hegyeli AF, Wade CW, Dillon JG, Jaffe H, Kulkarni RK (1978): Biocompatibility testing of polymers: in vivo implantation studies. *J Biomed Mater Res* 12, 219–32
- Grabham P, Sharma P (2013): The effects of radiation on angiogenesis. *Vasc Cell* 5, 19
- Graf HL, Brueckner M, Troeger U, Hilbig H (2012): Proliferation, apoptosis and expression of non-collagenous proteins: differences between the upper and the lower jaw bone in vitro. *Cells Tissues Organs* 195, 244–51
- Grandi T, Guazzi P, Samarani R, Grandi G (2013): Clinical outcome and bone healing of implants placed with high insertion torque: 12-month results from a multicenter controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42, 516–520
- Grant B-T, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA (2008): Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 223–30
- Gruber R, Weich HA, Dullin C, Schliephake H (2009): Ectopic bone formation after implantation of a slow release system of polylactic acid and rhBMP-2. *Clin Oral Implants Res* 20, 24–30
- Gupta RK, Padmanabhan TV (2011): Resonance frequency analysis. *Indian J Dent Res* 22, 567–73
- Hansson S, Halldin A (2012): Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *J Dent Biomech* 3, 1758736012456543
- Hayashi K, Uenoyama K, Mashima T, Sugioka Y (1994): Remodelling of bone around hydroxyapatite and titanium in experimental osteoporosis. *Biomaterials* 15, 11–6
- Heidemann W, Jeschkeit S, Ruffieux K, Fischer JH, Wagner M, Krüger G, Wintermantel E, Gerlach KL (2001): Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo. *Biomaterials* 22, 2371–81
- Heidemann W, Jeschkeit-Schubbert S, Ruffieux K, Fischer JH, Jung H, Krüger G, Wintermantel E, Gerlach KL (2002): pH-stabilization of predegraded PDLLA by an admixture of water-soluble sodiumhydrogenphosphate--results of an in vitro- and in vivo-study. *Biomaterials* 23, 3567–74
- Heidenreich D, Langhoff JD, Nuss K, Kluge K, Kämpf K, Zlinsky K, Hilbe M, Mayer J, von Rechenberg B (2011): The use of BoneWelding® technology in spinal surgery: an experimental study in sheep. *Eur Spine J* 20, 1821–1836

- Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G (2009): History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 24 Suppl, 39–68
- Hellstein J (2014): Osteochemonecrosis: an overview. *Head Neck Pathol* 8, 482–90
- Herberg S, Susin C, Pelaez M, Howie RN, Moreno de Freitas R, Lee J, Cray JJ Jr, Johnson MH, Elsalanty ME, Hamrick MW, et al. (2014): Low-Dose Bone Morphogenetic Protein-2/Stromal Cell-Derived Factor-1beta Cotherapy Induces Bone Regeneration in Critical-Size Rat Calvarial Defects. *Tissue Eng Part A*
- Herring SW, Scapino RP (1973): Physiology of feeding in miniature pigs. *J Morphol* 141, 427–60
- Hönig J, Merten H (1993): Das Göttinger Miniaturschwein (GMS) als Versuchstier in der humanmedizinischen osteologischen Grundlagenforschung. *Z Zahnärztl Implant* 2, 237–243
- Huang HM, Pan LC, Lee SY, Chiu CL, Fan KH, Ho KN (2000): Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90, 285–91
- Hujoel PP, Moulton LH (1988): Evaluation of test statistics in split-mouth clinical trials. *J Periodontal Res* 23, 378–80
- Isidor F, Brondum K, Hansen HJ, Jensen J, Sindet-Pedersen S (1999): Outcome of treatment with implant-retained dental prostheses in patients with Sjogren syndrome. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14, 736–43
- Jensen SS, Broggin N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D (2006): Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 17, 237–43
- Johansson C, Albrektsson T (1987): Integration of screw implants in the rabbit: a 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2, 69–75
- Jokstad A, Braegger U, Brunski JB, Carr AB, Naert I, Wennerberg A (2003): Quality of dental implants. *Int Dent J* 53, 409–43
- Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA (2009): Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4, 185–206
- Junqueira LCU, Carneiro J, Gratzl M: *Histologie*. Springer 2004
- Kessler-Liechti G, Mericske-Stern R (2006): Das SPI-Implantatsystem: Klinische Erfahrung und Ein-Jahres-Resultate. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116, 259–264
- Khadivi V, Anderson J, Zarb GA (1999): Cardiovascular disease and treatment outcomes with osseointegration surgery. *J Prosthet Dent* 81, 533–6
- Khang W, Feldman S, Hawley CE, Gunsolley J (2001): A multi-center study comparing dual acid-etched and machined-surfaced implants in various bone qualities. *J Periodontol* 72, 1384–90
- Khayat PG, Arnal HM, Tourbah BI, Sennerby L (2013): Clinical outcome of dental implants placed with high insertion torques (up to 176 Ncm). *Clin Implant Dent Relat Res* 15, 227–233

- Kim J-E, Shin J-M, Oh S-O, Yi W-J, Heo M-S, Lee S-S, Choi S-C, Huh K-H (2013a): The three-dimensional microstructure of trabecular bone: Analysis of site-specific variation in the human jaw bone. *Imaging Sci Dent* 43, 227–33
- Kim S-W, Kim K-S, Solis CD, Lee M-S, Hyun B-H (2013b): Development of osteoporosis animal model using micropigs. *Lab Anim Res* 29, 174–7
- Kronenthal RL: *Biodegradable polymers in medicine and surgery*. Springer, Somerville, New Jersey 1975
- Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F (1966): Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg* 93, 839–43
- Kulkarni RK, Moore EG, Hegyeli AF, Leonard F (1971): Biodegradable poly(lactic acid) polymers. *J Biomed Mater Res* 5, 169–81
- Langhoff JD, Kuemmerle JM, Mayer J, Weber U, Berra M, Mueller JM, Kaestner SB, Zlinszky K, Auer JA, von Rechenberg B (2009): An Ultrasound Assisted Anchoring Technique (BoneWelding Technology) for Fixation of Implants to Bone - A Histological Pilot Study in Sheep. *Open Orthop J* 3, 40–7
- Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y (2007): Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 23, 844–54
- Lee TM, Yang CY, Chang E, Tsai RS (2004): Comparison of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings and zirconia-reinforced hydroxyapatite composite coatings: in vivo study. *J Biomed Mater Res A* 71, 652–60
- Lekholm U: Patient selection and preparation; in: *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*; hrsg. v. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T; Quintessence 1985, 199–209
- Lemons JE (2004): Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implant* 30, 318–24
- Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H (2009): The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med* 28, 3470–82
- Li S, Garreau H, Vert M (1990a): Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly (α -hydroxy acids) in aqueous media, Part 3: influence of the morphology of poly (L-lactic acid). *J Mater Sci Mater Med* 1, 198–206
- Li SM, Garreau H, Vert M (1990b): Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly- $(\alpha$ -hydroxy acids) in aqueous media, Part 1: Poly(DL-lactic acid). *J Mater Sci Mater Med* 1, 123–130
- Li SM, Garreau H, Vert M (1990c): Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly (α -hydroxy acids) in aqueous media: Part 2. Degradation of lactide-glycolide copolymer. *J Mater Sci Mater Med* 1, 131–139
- Liddel G, Klineberg I (2011): Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Aust Dent J* 56, 417–26
- Linder JE, Longhurst P, Johnson NW (1981): A paraffin-celloidin embedding method for studying soft-hard tissue interfaces. *Arch Oral Biol* 26, 753–5
- Lindhe J, Araujo MG, Bufler M, Liljenberg B (2013): Biphase alloplastic graft used to preserve the dimension of the edentulous ridge: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 24, 1158–63

- Linkow LI (1968): The blade vent--a new dimension in endosseous implantology. *Dent Concepts* 11, 3–12
- Linkow LI (1970): Endosseous blade-vent implants: a two-year report. *J Prosthet Dent* 23, 441–8
- Linkow LI, Chercheve R: Theories and techniques of oral implantology. Band 1; C.V. Mosby Co., St. Louis, Missouri 1970
- Mai R, Lauer G, Pilling E, Jung R, Leonhardt H, Proff P, Stadlinger B, Pradel W, Eckelt U, Fanghänel J, Gedrange T (2007): Bone welding--a histological evaluation in the jaw. *Ann Anat* 189, 350–5
- Marx RE, Johnson RP (1987): Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64, 379–90
- Mazzo CR, Reis AC dos, Shimano AC, Valente ML da C (2012): In vitro analysis of the influence of surface treatment of dental implants on primary stability. *Braz Oral Res* 26, 313–7
- McCord JF, Sloan P, Quayle AA, Hussey DJ (1992): Phenytoin hyperplasia occurring under complete dentures: a clinical report. *J Prosthet Dent* 68, 569–72
- Meghji S (1992): Bone remodelling. *Br Dent J* 172, 235–42
- Miles DA, Van Dis ML (1993): Implant radiology. *Dent Clin North Am* 37, 645–68
- Miller PD (2012): Unrecognized and unappreciated secondary causes of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 41, 613–28
- Misch CE, Judy KW (1987): Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implant* 4, 7–13
- Mombelli A, Müller N, Cionca N (2012): The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 23 Suppl 6, 67–76
- Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL (2005): Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20, 569–77
- Mulisch M, Welsch U (Hrsg.): *Romeis Mikroskopische Technik*. 18. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2010
- Nabil S, Samman N (2012): Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113, 54–69
- Nafe R, Schlote W (2004): Histomorphometry of brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30, 315–28
- Nasu M, Amano Y, Kurita A, Yosue T (1998): Osseointegration in implant-embedded mandible in rats fed calcium-deficient diet: a radiological study. *Oral Dis* 4, 84–9
- Navarro M, Ginebra MP, Planell JA, Barrias CC, Barbosa MA (2005): In vitro degradation behavior of a novel bioresorbable composite material based on PLA and a soluble CaP glass. *Acta Biomater* 1, 411–9
- Nienkemper M, Wilmes B, Panayotidis A, Pauls A, Golubovic V, Schwarz F, Drescher D (2013): Measurement of mini-implant stability using resonance frequency analysis. *Angle Orthod* 83, 230–8

- Nitzsche T, Menzebach M, Wiltfang J (2012): Indikationen zur implantologischen 3D-Röntgendiagnostik und navigationsgestützten Implantologie. http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/20120508_Leitlinie_navigierte_Implantinsertion.pdf, abgerufen 19.08.2016
- Obwegeser HL (1959): Experiences with subperiosteal implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 12, 777–786
- Obwegeser JA (1998): Resorbier- und umbaubare Osteosynthesematerialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2, 288–308
- Okamura A, Ayukawa Y, Iyama S, Koyano K (2004): Effect of the difference of bone turnover on peri-titanium implant osteogenesis in ovariectomized rats. *J Biomed Mater Res A* 70, 497–505
- Ong JL, Chan DC (2000): Hydroxyapatite and their use as coatings in dental implants: a review. *Crit Rev Biomed Eng* 28, 667–707
- Orsini G, Assenza B, Scarano A, Piattelli M, Piattelli A (2000): Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15, 779–84
- O'Sullivan D, Sennerby L, Jagger D, Meredith N (2004): A comparison of two methods of enhancing implant primary stability. *Clin Implant Dent Relat Res* 6, 48–57
- Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM (2006): Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pr* 12, 436–45
- Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG (2007): Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 13, 1–10
- Penarrocha M, Larrazabal C, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagan J-V (2007): Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implant-supported superstructure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22, 651–5
- Pistner H, Bendix DR, Mühling J, Reuther JF (1993a): Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization. *Biomaterials* 14, 291–8
- Pistner H, Gutwald R, Ordnung R, Reuther J, Mühling J (1993b): Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results. *Biomaterials* 14, 671–7
- Pistner H, Stallforth H, Gutwald R, Mühling J, Reuther J, Michel C (1994): Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part II: Physico-mechanical behaviour of implants. *Biomaterials* 15, 439–50
- Plenk H: The microscopic evaluation of hard tissue implants; in: *Techniques of biocompatibility testing*; hrsg. v. Williams DF; CRC Press, Boca Raton 1986
- Pschyrembel W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, Köln 1998
- Pyo SW, Kim YM, Kim CS, Lee IS, Park JU (2014): Bone formation on biomimetic calcium phosphate-coated and zoledronate-immobilized titanium implants in osteoporotic rat tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29, 478–84
- Reddy MS, Wang IC (1999): Radiographic determinants of implant performance. *Adv Dent Res* 13, 136–45

- Rice RM, Hegyeli AF, Gourlay SJ, Wade CW, Dillon JG, Jaffe H, Kulkarni RK (1978): Biocompatibility testing of polymers: in vitro studies with in vivo correlation. *J Biomed Mater Res* 12, 43–54
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ (1998): A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Min Res* 13, 763–73
- Ring ME (1995): A thousand years of dental implants: a definitive history--part 1. *Compend Contin Educ Dent* 16, 1060, 1062, 1064 passim
- Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS (1984): Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod* 86, 95–111
- Rühe B, Niehues S, Heberer S, Nelson K (2009): Miniature pigs as an animal model for implant research: bone regeneration in critical-size defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108, 699–706
- Sarajian H-R: Vergleichende in vivo Untersuchung zum biologischen Verhalten unterschiedlicher bioresorbierbarer Osteosyntheseplatten – Eine tierexperimentelle Studie an Wistarratten. Med. Diss. Rostock 2008
- Schiller C, Epple M (2003): Carbonated calcium phosphates are suitable pH-stabilising fillers for biodegradable polyesters. *Biomaterials* 24, 2037–43
- Schiller C, Rasche C, Wehmöller M, Beckmann F, Eufinger H, Epple M, Weihe S (2004): Geometrically structured implants for cranial reconstruction made of biodegradable polyesters and calcium phosphate/calcium carbonate. *Biomaterials* 25, 1239–47
- Schlegel KA, Rupprecht S, Petrovic L, Honert C, Srour S, von Wilmowsky C, Felszegy E, Nkenke E, Lutz R (2009): Preclinical animal model for de novo bone formation in human maxillary sinus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108, e37-44
- Schliephake H, Scharnweber D, Roessler S, Dard M, Sewing A, Aref A (2006): Biomimetic calcium phosphate composite coating of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21, 738–46
- Schliephake H, Weich HA, Dullin C, Gruber R, Frahse S (2008): Mandibular bone repair by implantation of rhBMP-2 in a slow release carrier of polylactic acid--an experimental study in rats. *Biomaterials* 29, 103–10
- Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Sewing A (2009a): Effect of modifications of dual acid-etched implant surfaces on peri-implant bone formation. Part I: organic coatings. *Clin Oral Implants Res* 20, 31–7
- Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Rosler S, Sewing A (2009b): Effect of modifications of dual acid-etched implant surfaces on periimplant bone formation. Part II: calcium phosphate coatings. *Clin Oral Implants Res* 20, 38–44
- Scholz-Ahrens KE, Dellling G, Stampa B, Helfenstein A, Hahne HJ, Acil Y, Timm W, Barkmann R, Hassenpflug J, Schrezenmeir J, Glüer CC (2007): Glucocorticosteroid-induced osteoporosis in adult primiparous Gottingen miniature pigs: effects on bone mineral and mineral metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293, E385-95
- Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M (2006): Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 17 Suppl 2, 104–23

- Schwarz ML, Kowarsch M, Rose S, Becker K, Lenz T, Jani L (2009): Effect of surface roughness, porosity, and a resorbable calcium phosphate coating on osseointegration of titanium in a minipig model. *J Biomed Mater Res A* 89, 667–78
- Seeman E (2004): Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep* 2, 90–6
- Shen E-C, Fu E, Hsieh Y-D (2001): Effects of cyclosporin A on dental alveolar bone: a histomorphometric study in rats. *J Periodontol* 72, 659–65
- Simka W (2011): Preliminary investigations on the anodic oxidation of Ti–13Nb–13Zr alloy in a solution containing calcium and phosphorus. *Electrochimica Acta* 56, 9831–9837
- Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H (2010): Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res* 21, 772–7
- Simons AM, Molinari J, Sanford SL (1993): The microbial flora associated with endosseous implants. *J Mich Dent Assoc* 75, 28–30
- Søballe K, Hansen ES, B.-Rasmussen H, Jørgensen PH, Bünger C (1992): Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res* 10, 285–99
- Steigenga JT, al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang H-L (2003): Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent* 12, 306–17
- Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH (1996): The reverse-torque test: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11, 179–85
- Sullivan RM (2001): Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *J Calif Dent Assoc* 29, 737–45
- Summers RB (1998): Sinus floor elevation with osteotomes. *J Esthet Dent* 10, 164–71
- Suzuki S, Ikada Y: Medical Applications. In: *Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*; hrsg. v. Auras RA, Lim LT, Selke SEM, Tsuji H; John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey 2010, 445–456
- Swennen G, Dempf R, Schliephake H (2002): Cranio-facial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part II: Experimental studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31, 123–35
- Thorwarth W, Schlegel K, Srour S (2004): Untersuchungen zur knöchernen Regeneration ossärer Defekte unter Anwendung eines nanopartikulären Hydroxylapatits (Ostim®). *Implantologie* 21, 12
- Trisi P, Todisco M, Consolo U, Travaglini D (2011): High versus low implant insertion torque: a histologic, histomorphometric, and biomechanical study in the sheep mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 26, 837–849
- Trisi P, Berardini M, Falco A, Vulpiani MP, Masciotra L (2014): Effect of 50 to 60°C Heating on Osseointegration of Dental Implants in Dense Bone: An In Vivo Histological Study. *Implant Dent* 23, 516–521
- Trouvin A-P, Goeb V (2010): Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging* 5, 345–54
- Tuan RS (2011): Role of adult stem/progenitor cells in osseointegration and implant loosening. *Int J Oral Maxillofac Implants* 26 Suppl, 50-62–9

- Tyndall DA, Price JB, Tetradis S, Ganz SD, Hildebolt C, Scarfe WC (2012): Position statement of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology on selection criteria for the use of radiology in dental implantology with emphasis on cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113, 817–26
- Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S (2005): Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *J Clin Periodontol* 32, 506–11
- van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R (2003): Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontol 2000* 33, 163–71
- Vert M, Li S, Garreau H (1992): New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids. *Clin Mater* 10, 3–8
- Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP (2003): Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 14, 213–25
- Voisin MC, Kemeny A, Pinaudeau Y, Villiaume J, Hioco DD (1986): Variation of surface density and other parameters in remodeling of trabecular bone in various conditions. *Anal Quant Cytol Histol* 8, 333–7
- von Wilmsowky C, Moest T, Nkenke E, Stelzle F, Schlegel KA (2014): Implants in bone: Part II. Research on implant osseointegration: Material testing, mechanical testing, imaging and histoanalytical methods. *Oral Maxillofac Surg* 18, 355–72
- Wang IC, Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat MK (1996): Risk factors in dental implant failure. *J Long Term Eff Med Implants* 6, 103–17
- Wang S, Liu Y, Fang D, Shi S (2007): The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral Dis* 13, 530–7
- Weibel ER (1979): Morphometry of the human lung: the state of the art after two decades. *Bull Eur Physiopathol Respir* 15, 999–1013
- Wennerberg A, Albrektsson T (2009): Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4, 172–84
- Werbitt MJ, Goldberg PV (1992): The immediate implant: bone preservation and bone regeneration. *Int J Periodontics Restor Dent* 12, 206–17
- Winwood K, Zioupos P, Currey JD, Cotton JR, Taylor M (2006): The importance of the elastic and plastic components of strain in tensile and compressive fatigue of human cortical bone in relation to orthopaedic biomechanics. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6, 134–141
- Wissing H, Stürmer K, Breidenstein G (1990): Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. *Hefte Unfallheilkd* 212, 479–488
- Wyatt CC, Pharoah MJ (1998): Imaging techniques and image interpretation for dental implant treatment. *Int J Prosthodont* 11, 442–52

Lebenslauf

Für Online-Version entfernt.