

Aus der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl: Anatomie II – Neuroanatomie

Vorstand: Univ. Prof. Dr. med. Christoph Schmitz

**Osseointegration von Zirkoniumdioxidimplantaten mit mikrorauer  
Oberflächentopografie im Vergleich zu Titan-SLA Implantaten –  
Eine biomechanische und histomorphometrische Untersuchung am  
Miniaturschwein**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Stefan Karl Röhling

aus Kaufbeuren

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Milz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Carl-Peter Cornelius  
Priv. Doz. Dr. med. Matthias Pietschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2013

In Dankbarkeit meinen Eltern und Großeltern gewidmet.

1	Einleitung.....	1
1.1	Titan als Implantatmaterial.....	1
1.2	Keramische Implantatmaterialien .....	4
1.2.1	Aluminiumoxid .....	4
1.2.2	Zirkoniumdioxid .....	5
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung .....	7
2	Material und Methode.....	8
2.1	Verwendete Versuchstiere.....	8
2.2	Verwendetes Implantatmaterial und -design .....	9
2.2.1	Titan-SLA .....	10
2.2.2	Zirkoniumdioxid .....	10
2.2.3	Chemische und qualitativ-quantitative Oberflächenuntersuchung .....	10
2.3	Studiendesign .....	11
2.4	Operatives Vorgehen.....	13
2.4.1	Prämedikation und Anästhesie .....	13
2.4.2	Zahnextraktion .....	14
2.4.3	Implantation.....	15
2.5	Probengewinnung.....	16
2.5.1	Euthanasie .....	16
2.5.2	Entnahme der implantattragenden Fragmente .....	17
2.6	Klinische und radiologische Untersuchung.....	18
2.6.1	Klinische Untersuchung .....	18
2.6.2	Radiologische Untersuchung .....	19
2.6.3	Statistische Auswertung.....	20
2.7	Biomechanische Untersuchungen .....	20
2.7.1	Biomechanisches Prüfverfahren .....	20
2.7.2	Bestimmung der biomechanischen Parameter .....	22
2.7.3	Statistische Auswertung.....	23
2.8	Histologische Untersuchungen .....	24
2.8.1	Kunststoffeinbettung .....	24
2.8.2	Anfertigung der histologischen Schnitte.....	25
2.8.3	Färbung der Schnitte.....	26
2.8.4	Mikroskopische Auswertung (Dunkelfeld-/Hellfeld-Mikroskopie) .....	26

2.9	Morphometrische Untersuchungen.....	27
2.9.1	Kontaktradiografien .....	27
2.9.2	Markierung der Region of Interest (ROI).....	28
2.9.3	Berechnung von Bone Density und Bone to Implant Contact-Ratio .....	29
2.9.4	Statistische Auswertung.....	30
3	Ergebnisse .....	32
3.1	Klinische und radiologische Untersuchung.....	32
3.1.1	Klinische Untersuchung .....	32
3.1.2	Radiologische Untersuchung .....	36
3.1.3	Statistische Auswertung.....	37
3.2	Biomechanische Untersuchungen .....	38
3.2.1	Messergebnisse Maximum Torque Out .....	38
3.2.2	Statistische Auswertung.....	40
3.3	Histologische Untersuchungen .....	41
3.4	Morphometrische Untersuchungen.....	49
3.4.1	Bone Implant Contact-Ratio .....	49
3.4.2	Peri-Implant Bone Density .....	51
3.4.3	Statistische Auswertung.....	53
4	Diskussion .....	56
4.1	Versuchsdesign und Methodik.....	56
4.1.1	Versuchstierart.....	56
4.1.2	Implantatdesign.....	58
4.1.3	Titan als Implantatmaterial .....	59
4.1.4	Zirkoniumdioxid als Implantatmaterial.....	60
4.1.5	Studiendesign .....	64
4.1.6	Untersuchungsmethoden .....	66
4.2	Interpretation der eigenen Ergebnisse.....	67
4.2.1	Klinische und radiologische Untersuchung .....	67
4.2.2	Biomechanische Untersuchung .....	69
4.2.3	Histologische und histomorphometrische Untersuchung.....	74
4.3	Schlussfolgerungen .....	80
4.4	Zusammenfassung .....	81
5	Literaturverzeichnis .....	82
6	Danksagung .....	96

# 1 Einleitung

Die dentale Implantologie hat sich in den letzten Jahren als wichtige Behandlungsmethode in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde etabliert. Durch das Einschrauben von künstlichen Zahnwurzeln aus alloplastischem Material in den Kieferknochen und anschließender prothetischer Versorgung können verlorengegangene Zähne ersetzt und die Kaufunktion wiederhergestellt werden. Dentale Implantate können sowohl zum Ersatz von einzelnen Zähnen, als auch zur Rekonstruktion von komplett zahnlosen Kiefern eingesetzt werden. Die Hauptfunktion besteht neben der ästhetischen und funktionellen Rehabilitation vor allem in der Prävention von Knochenabbau. Durch die direkte Übertragung der Kaukräfte auf den Kieferknochen wird dieser, auch nach Zahnverlust, physiologisch belastet und eine weitere Resorption verhindert. Auch kann ein Beschleifen von naturgesunden Nachbarzähnen bei der Versorgung einer Einzelzahnlücke vermieden werden.

Das klinische Ziel der Einbringung eines Implantates ist die direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen der Implantatoberfläche und dem angrenzenden Knochengewebe. Diese kraftübertragende Verbindung zwischen Implantat und Lagerknochen wird in der dentalen Implantologie als Osseointegration bezeichnet und wurde erstmals von Branemark, Albrektsson und Schroeder genauer untersucht (Albrektsson et al. 1981, Branemark 1983, Branemark et al. 1969, 1983, Schroeder et al. 1976, 1981).

## ***1.1 Titan als Implantatmaterial***

Aufgrund seiner ausgezeichneten Materialeigenschaften (hohe Biokompatibilität, hohe Korrosionsbeständigkeit, Kasemo 1983) ist reines Titan das heutzutage am häufigsten verwendete Material für die dentale Implantatherstellung (Albrektsson et al. 2008, Steinemann 1998). Die chemischen Eigenschaften am Implantat-Knochen-Interface und auch die Korrosionsbeständigkeit werden nicht vom Metall selbst, sondern von der Dioxidschicht, die sich auf der Implantatoberfläche bei Anwesenheit von Sauerstoff ausbildet, bestimmt. Aus diesem Grund kann Titan auch als ein „Verbundwerkstoff“ betrachtet werden, der die guten biomechanischen Eigenschaften eines Metalls mit den wünschenswerten chemischen und biologischen Eigenschaften eines Oxides kombiniert (Kasemo 1983).

Viele experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass derartig beschaffene Metalle direkt in knöchernes Gewebe einwachsen können (Albrektsson et al. 1983, Att et al. 2007, Buser et al. 1995, Klokkevold et al. 1997, Leventhal 1951, Qahash et al. 2007, Schroeder et al. 1976, 1981, Veis et al. 2007). Darüber hinaus konnte in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden, dass sich Titanimplantate im klinischen Alltag bewähren und eine zuverlässige Behandlungsmöglichkeit für ganz oder teilweise zahnlose Patienten darstellen (Adell et al. 1990, Bornstein et al. 2007, Buser et al. 1997, Fugazzotto et al. 2004, Henry et al. 1996, 1997, Jemt et al. 1996, Lindquist et al. 1996, Merckse-Stern et al. 2001).

Für die Ausbildung einer funktionell erfolgreichen Osseointegration ist neben Implantatmaterial, -design, Knochenqualität, Operationstechnik und Belastungsprotokoll vor allem die Beschaffenheit der Implantatoberfläche selbst entscheidend (Albrektsson et al. 1981, Schroeder et al. 1976, 1981).

In experimentellen Versuchen wurde bewiesen, dass eine Steigerung der Oberflächenmikrorauheit bis zu einem gewissen Grad auch eine gesteigerte Knochenanlagerung an Titanimplantaten bewirkt (Buser et al. 1991, 1999, Gotfredsen et al. 1992, Schroeder et al. 1976, 1981). Es konnte in vitro gezeigt werden, dass sich osteoblastenähnliche Zellen besser an raue als an glatte Oberflächen anlagern (Bowers et al. 1992), dass eine gesteigerte Rauheit eine erhöhte Knochenmatrix- bzw. Osteocalcinproduktion begünstigt (Boyan et al. 1998, Martin et al. 1995) und dass die Oberflächenmikrotopografie ein Faktor sein könnte, der die Differenzierung von undifferenzierten mesenchymalen Vorläuferzellen zu Fibroblasten, Chondrozyten oder Osteoblasten beeinflusst (Ellingsen 1998). Boyan et al. (1998) zeigten, dass Zellen auf mikrorauen Oberflächen eher zur Differenzierung in Richtung der Osteoblasten neigen, als auf glatten Oberflächen.

Die Wechselwirkungen zwischen Implantatoberfläche und dem umliegenden organischen Gewebe sind neben der Oberflächentopografie und der Oberflächenmikrorauheit vor allem von der Oberflächenenergie und der molekularen, chemischen Zusammensetzung der Implantatoberfläche abhängig (Schwartz & Boyan 1994).

In diesem Zusammenhang ist ein weiterer wichtiger Faktor die Oberflächenbenetzbarkeit, die direkt von der Oberflächenenergie beeinflusst wird (Kilpadi & Lemons 1994). Eine gesteigerte Oberflächenbenetzbarkeit korreliert mit einer gesteigerten Oberflächenenergie und begünstigt die Wechselwirkungen zwischen Implantatober-

fläche und wässriger biologischer Umgebung (Baier et al. 1984, Rupp et al. 2006, Schrader 1982).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde in den letzten Jahren intensiv an der Entwicklung einer Titanoberfläche mit gesteigerter Oberflächenenergie gearbeitet. Durch Modifikationen im Herstellungs- und Lagerungsprozess konnten die Oberflächen von Titanimplantaten hydrophiler, deren Oberflächenbenetzbarkeit bzw. -energie dauerhaft erhöht und die chemische Molekülzusammensetzung auf der Implantatoberfläche optimiert (mehr Sauerstoff- und Titanmoleküle, weniger Kohlenwasserstoffatome) und dadurch chemisch „aktiviert“ werden (Rupp et al. 2006). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass bei Titanimplantaten mit solch einer „aktivierten“ Oberfläche der Heilungsprozess und die knöcherne Integration schneller abläuft als bei Probekörpern mit identischer Oberflächenmikrotopografie, jedoch geringerer Oberflächenenergie (Buser et al. 2004, Schwarz et al. 2007). Durch diese chemisch aktive Oberflächentopografie konnte die Integrationszeit von Titanimplantaten auf drei bis vier Wochen reduziert werden (Oates et al. 2007).

Unabhängig von den zuvor genannten positiven Eigenschaften von Titan wurden in der Fachliteratur jedoch auch von einigen nachteiligen Materialeigenschaften berichtet.

In den letzten Jahren sind die ästhetischen Ansprüche der Patienten stark angestiegen. Vor allem die Implantatversorgung im ästhetisch relevanten Frontzahnbereich stellt eine große Herausforderung dar (Glauser et al. 2004, Marinello et al. 1997). Aufgrund dünner Weichgewebeverhältnisse im peri-implantären Bereich (Glauser et al. 2004) und bei krestaler Knochenresorption kann es zu einem Durchschimmern der grauen Metallfarbe der Implantatschulter bzw. der verwendeten Titanaufbauteile kommen (Holst et al. 2005, Jemt 1986, Mellinghoff 2010). Die Folgen davon sind für den Patienten unbefriedigende Ergebnisse im ästhetisch relevanten Bereich, besonders dann, wenn eine hohe Lippenlachlinie vorliegt.

Andere Studiengruppen berichteten von möglichen unerwünschten biologischen Wechselwirkungen von Titan mit direkt angrenzendem Knochen- und Weichgewebe (Tschernitschek et al. 2005). Im Tierversuch konnten erhöhte Titankonzentrationen in direkter Umgebung von scheibenförmigen Implantaten, die aus filzartig zusammengesetzten Titanfasern aufgebaut waren (Bianco et al. 1996) und in regionalen Lymphknoten nach Insertion von TPS-Zahnimplantaten (TPS = Titanium-plasma-sprayed, Weingart et al. 1994) nachgewiesen werden. Außerdem wurde bei einzel-

nen Patienten über mögliche Sensibilisierungen und über positive Reaktionen bei Allergietests gegen Titan berichtet (Lalor et al. 1991, Sicilia et al. 2008).

Die tatsächliche klinische Relevanz der oben beschriebenen biologischen Wechselwirkungen ist jedoch nach wie vor sehr umstritten (Andreiotelli et al. 2009).

## **1.2 Keramische Implantatmaterialien**

Im Rahmen der Suche nach keramischen Materialien für dentale Implantate beschäftigte man sich zunächst mit Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Erst später wurde Zirkoniumdioxid (Zirkonoxid,  $\text{ZrO}_2$ ) in der Zahnheilkunde eingeführt und setzte sich letztendlich in diesem Bereich gegenüber anderen Keramiken durch.

### **1.2.1 Aluminiumoxid**

Die Entwicklung eines keramischen Zahnimplantates begann bereits recht früh, wobei die ersten Keramikimplantate aus weißem, polykristallinem Aluminiumoxid hergestellt wurden. Erste Berichte stammten von Sandhaus, der 1968 die „Crystalline Bone Screw“ (CBS, Sandhaus 1968, 1971) und 1987 das Cerasand Implantat (Sandhaus 1987) vorstellte. Allerdings gibt es in der Fachliteratur nur wenige wissenschaftliche Arbeiten zu diesen Implantatsystemen. Lediglich Strub et al. (1987) berichteten, dass CBS-Implantate nach einem durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 5 Jahren eine Erfolgsquote von 25% zeigten. Mitte der 70er Jahre stellten Schulte & Heimke das Tübinger Sofortimplantat (Frialit I, Friadent, Mannheim, Deutschland) vor (Schulte & Heimke 1976). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass diese  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Implantate sowohl in Knochen- als auch in Weichgewebe einwachsen können (d'Hoedt & Büsing 1986, Zetterqvist et al. 1991, 1995). Bezüglich des klinischen Erfolges wurden Langzeitüberlebensraten zwischen 85% und 92,5% berichtet (d'Hoedt 1986, d'Hoedt & Schulte 1989, De Wijs et al. 1994).

Ein weiteres Implantat aus polykristalliner  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Keramik wurde Ende der 1980er Jahre von Müller, Piesold und Glien (1988) entwickelt. Diesbezüglich sind allerdings nur Ergebnisse aus Laboruntersuchungen verfügbar, bzw. es fehlen Daten aus klinischen Nachuntersuchungen (Kohal et al. 2008).

Sogar  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in monokristalliner Form (Saphir) wurde für die Implantatherstellung verwendet. Im Gegensatz zu weißen, polykristallinen Implantaten waren diese Probestkörper durchsichtig und glasähnlich. In zahlreichen Tierversuchen wurde gezeigt, dass diese Implantate in knöchernen Lagergewebe einheilen können (McKinney et al. 1982, Steflik et al. 1983). Ein kommerziell erhältliches Produkt war das Bioceram Im-

plantat (Kyocera, Kyoto, Japan). Die klinischen Langzeituntersuchungen zeigten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Es wurden Überlebensraten zwischen 68,66% (Berge & Gronningsaeter 2000) und 96,4% (Fartash et al. 1996) für die Mandibula und zwischen 44,2% und 96,3% für die Maxilla (Fartash & Arvidson 1997) berichtet.

Die biomechanischen Eigenschaften von  $\text{Al}_2\text{O}_3$  sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Mechanische Eigenschaften von Aluminiumoxid und Yttrium-Oxid teilstabilisiertem Zirkoniumdioxid (Christel et al. 1989).

	$\text{Al}_2\text{O}_3$	$\text{ZrO}_2$
Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	3,9	6,1
Durchschnittliche Korngrösse [ $\mu\text{m}$ ]	<7	<0,5
Mikrohärte [Vickers]	2000-3000	1000-1300
Young's Elastizitätsmodul [GPa]	380	200
Biegefestigkeit [MPa]	400	1200
Bruchzähigkeit $K_{IC}$ [ $\text{mN/m}^{3/2}$ ]	5-6	9-10

Die hohe Mikrohärte und das hohe Elastizitätsmodul in Kombination mit der relativ geringen Biegefestigkeit und Bruchzähigkeit machen das Material brüchig. Dadurch konnte es zu Frakturen kommen, wenn die Implantate nicht, wie vorgesehen, axial belastet wurden (Andreiotelli et al. 2009). Diese Tatsache ist wohl auch der Grund dafür, dass momentan keine Implantatsysteme aus Aluminiumoxidkeramik auf dem Markt verfügbar sind. Trotz dieser eher problematischen Materialeigenschaften wurden in der Fachliteratur nur selten Frakturen als Grund für Implantatverluste angegeben. Andreiotelli et al. (2009) fanden in ihrer Literaturrecherche nur 3 Studien, die frakturierte Aluminiumoxidimplantate erwähnten (Fartash & Arvidson 1997, Pigot et al. 1997, Strub et al. 1987). Aufgrund der oben genannten ungünstigen mechanischen Materialeigenschaften von  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mussten die Durchmesser der Implantate verbreitert werden, was die klinische Anwendung limitierte.

### 1.2.2 Zirkoniumdioxid

Der Wunsch nach biomechanisch stabileren Keramiken führte 1978 zur Einführung von Zirkoniumdioxid als Material für dentale Keramikimplantate. Neu erschlossene Quellen des geologisch häufig in Verbindung mit anderen Elementen vorkommenden Rohmaterials (Australien, Sri Lanka, USA, Russland) sowie homogenere Produktionsverfahren (Pressen von Zirkoniumdioxidpulver) leiteten 1985 den nächsten industriellen Entwicklungsprozess ein. Dazu gehörten Bestrebungen, die Materialreinheit zu verbessern, was letztendlich zur Entwicklung des heute verwendeten, biome-

chanisch sehr belastbaren, Yttrium stabilisierten, nanokristallinen Zirkonodixides, führte (Sandhaus 2007).

Yttrium stabilisiertes Zirkoniumdioxid zeigt im Vergleich zu  $\text{Al}_2\text{O}_3$  deutlich überlegene biomechanische Eigenschaften (hohe Biegefestigkeit und Bruchzähigkeit, geringes Elastizitätsmodul, vgl. Tabelle 1). In der Medizin wurde Zirkoniumdioxid zunächst in der Orthopädie als Material für Gelenkköpfe bei künstlichen Hüftgelenken verwendet (Christel 1989). In der Zahnmedizin wird Zirkoniumdioxid seit Anfang 1990 als Material für Wurzelstifte, als Gerüst für vollkeramische Kronen bzw. Brücken und für Implantataufbauteile verwendet (Kohal et al. 2008). Es ist aktuell das Material der Wahl bei der Produktion von Keramikimplantaten (Andreiotelli et al. 2009).

Aufgrund der weißen, zahnähnlichen Farbe von dentalen  $\text{ZrO}_2$ -Implantaten können vollkeramische prothetische Rekonstruktionen angefertigt werden, die den gestiegenen ästhetischen Ansprüchen von Patienten und Anwendern gerecht werden (Blaschke & Volz 2006, Mellinghoff 2010).

Ein weiterer wichtiger Vorteil besteht in der signifikant geringeren bakteriellen Adhäsion an Zirkoniumdioxid- im Vergleich zu Titandioxidoberflächen, die in verschiedenen in vitro und in vivo Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (Grössner-Schreiber et al. 2001, Rimondini et al. 2002, Scarano et al. 2004). Darüber hinaus zeigten histologische Ergebnisse aus Human- und Tierstudien, dass sich im periimplantären Weichgewebe von  $\text{ZrO}_2$  weniger entzündliches Infiltrat ansammelte als bei vergleichbaren Titanimplantaten (Degidi et al. 2006, Welander et al. 2008).

Bezüglich der biologischen Sicherheit von Zirkoniumdioxid konnte in weiteren zahlreichen in vivo und in vitro Studien gezeigt werden, dass keine materialbezogenen lokalen oder systemischen Abwehrreaktionen und keine zytotoxischen Effekte nachweisbar waren (Piconi & Maccauro 1999).

Darüber hinaus konnte in Laborversuchen nachgewiesen werden, dass Implantate aus Zirkoniumdioxid die Fähigkeit haben, den Kaukräften in der Mundhöhle standzuhalten (Andreiotelli & Kohal 2009, Kohal et al. 2006, Silva et al. 2009).

Histologische Ergebnisse zeigten, dass Zirkoniumdioxidimplantate im Tiermodell, mit oder ohne funktionelle Belastung der Probekörper, ohne Zwischenschicht aus lockerem Bindegewebe in knöchernes Gewebe einwachsen konnten (Akagawa et al. 1993, 1998, Johansson et al. 1994, Kohal et al. 2004, Scarano et al. 2003).

In weiteren tierexperimentellen Studien konnte auch für Zirkoniumdioxidimplantate nachgewiesen werden, dass eine Steigerung der Oberflächenmikrorauheit zu einer

erhöhten Knochenanlagerung und zu erhöhten Stabilitätswerten im Rahmen von biomechanischen Ausdrehversuchen führte (Gahlert et al. 2007, Sennerby et al. 2005). Da unterkritische mechanische Belastungen (z. B. Kaubewegungen) an kleinsten, herstellungsbedingten Gefügefehlern der Zirkonoberfläche zur Entstehung von Rissen führen können (Tinschert et al. 2007), ist bei Zirkoniumdioxidimplantaten sowohl der Herstellungsprozess als auch die Art der Oberflächenbearbeitung von entscheidender Bedeutung für die biomechanische Langzeitstabilität.

Aus den sehr unterschiedlichen Ergebnissen der bisher veröffentlichten Studien kann man schlussfolgern, dass bezüglich des Produktionsverfahrens bzw. der Art der Oberflächenbearbeitung von Zahnimplantaten aus Zirkoniumdioxid und deren Einwachsverhalten in knöchernes Gewebe noch weiterer Untersuchungsbedarf besteht.

### **1.3 Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung**

Das Ziel der vorliegenden Studie war, das knöcherne Einheilungsverhalten von Zirkoniumdioxidimplantaten mit einer speziellen mikrorauen Oberfläche, in einem Tierversuch zu untersuchen. Als Vergleichsproben dienten Titanimplantate mit sandgestrahlter und säuregeätzter Oberfläche (Ti-SLA), die aktuell den „Goldstandard“ im Bereich der dentalen Implantologie darstellen. Durch histologische bzw. histomorphometrische Auswertung sollte untersucht werden, in welchem Umfang sich Knochengewebe direkt an die Implantatoberfläche anlagert. Durch biomechanische Ausdrehversuche sollte untersucht werden, inwieweit das Knochen-Implantat-Interface mechanisch belastbar ist und zu einer stabilen und formschlüssigen Integration der Implantate führt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Einzelnen mit folgenden Fragen:

1. Klinische und radiologische Untersuchung des Integrationsprozesses und des Heilungsverlaufes.
2. Biomechanische Untersuchung der knöchernen Integration durch Ausdrehversuche (Bestimmung des „Maximum Torque-Out“ Wertes).
3. Qualitative histologische Beurteilung des Knochen-Implantat-Interfaces.
4. Quantitative Charakterisierung des Knochen-Implantat-Interfaces durch histomorphometrische Messungen (Bestimmung von Bone to Implant Contact Ratio und Bone Density).

## **2 Material und Methode**

### ***2.1 Verwendete Versuchstiere***

Für den vorliegenden Tierversuch wurden 16 klinisch gesunde Miniaturschweine verwendet. Die Tiere, die alle demselben Wurf (Nummer: DEKM 1501671) entstammen, waren zum Zeitpunkt der Implantation 18 Monate alt und wiesen ein Körpergewicht zwischen 60 und 110 kg auf. Um die Tiere eindeutig identifizieren zu können, wurde jedes Schwein mit einer spezifischen Markierung (Tätowierung) gekennzeichnet. Das Versuchsprotokoll entspricht den Vorgaben von § 8 des deutschen Tierschutzgesetzes und wurde von der zuständigen Behörde überprüft und genehmigt (Regierung von Oberbayern AZ 55.2-1-54-2531-62-06).

Die Tiere wurden gruppenweise (je 5 bis 6 Tiere) jeweils in ca. 10m<sup>2</sup> großen Boxen (Einstreu aus Stroh und Sägemehl) in geeigneten Stallungen der Außenstelle Fürholzen untergebracht. 48 Stunden vor den chirurgischen Eingriffen wurden die Tiere in die institutseigenen Stallungen des Tierversuchslabors des Institutes für präklinische Forschung der Technischen Universität München (Ismaninger Str. 22, München, Deutschland) transportiert und dort in Gruppenboxen (ca. 5m<sup>2</sup> mit Einstreu aus Stroh und Sägemehl) gehalten. Die Raumtemperatur betrug 22-24°C und die relative Luftfeuchtigkeit lag bei ca. 60%. Die Boxen wurden mit maximal 330 Lux im geregelten Tag-Nacht-Rhythmus beleuchtet (jeweils 12 Stunden, mit Dämmerungsphase morgens und abends), das Stallklima wurde durch Zwangsbelüftung geregelt. Die Fütterung erfolgte zwei Mal täglich in Form eines pelletierten Alleinfutters (Treff® FK 132, Ferkelaufzuchtfutter 2, Bayerische Krafffutter GmbH, Deutschland). In den Stallungen der Außenstelle Fürholzen verabreichte man zusätzlich noch eine Mischung aus geschroteter Weizengerste, Gras und Äpfeln. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. 12 bis 18 Stunden vor den operativen Eingriffen erhielten die Tiere keine Nahrung mehr. Am ersten postoperativen Tag wurde den Schweinen ein Flüssignahrungsmittel (Fresubin® original, Fresenius Kabi, Bad-Homburg, Deutschland) und an den zwei darauf folgenden Tagen das bisherige Futter, eingeweicht in Wasser, verabreicht. 48 Stunden nach den Eingriffen erfolgte der Rücktransport der Tiere zu den Stallungen der Außenstelle des Institutes.

## 2.2 Verwendetes Implantatmaterial und -design

In dem vorliegenden Tierversuch wurden zylinderförmige Schraubenimplantate (Institut Straumann AG, Peter Merian-Weg 12, 4002 Basel, Schweiz) mit einer Länge von 10,0 mm und einem Durchmesser von 4,1 mm verwendet (vgl. Abbildung 1, Abbildung 2). Wie aus Abbildung 1 ersichtlich wird, befand sich am oberen (zur Mundhöhle hin gelegenen) Ende des Implantates ein Vierkantkopf, der dazu diente, die Probekörper ein- bzw. auszudrehen und sie während den biomechanischen Versuchen an der Ausdrehmaschine zu befestigen (vgl. 2.7). Hinsichtlich der Implantatgeometrie waren die verwendeten Titan- und ZrO<sub>2</sub>-Implantate identisch.

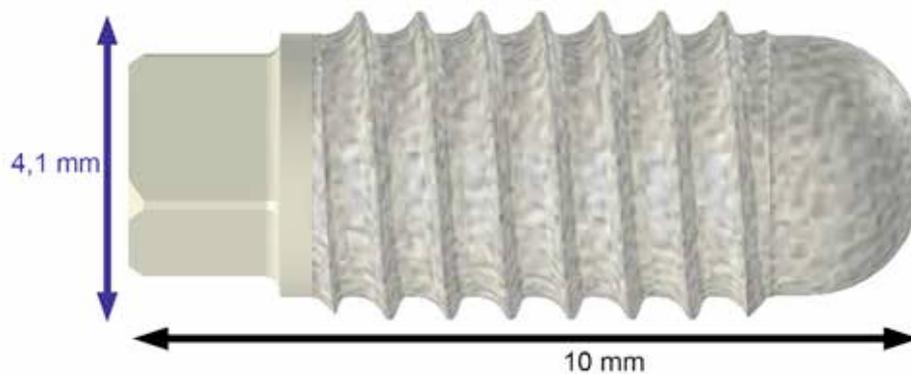


Abbildung 1: 3-D-Darstellung der verwendeten Probekörper.

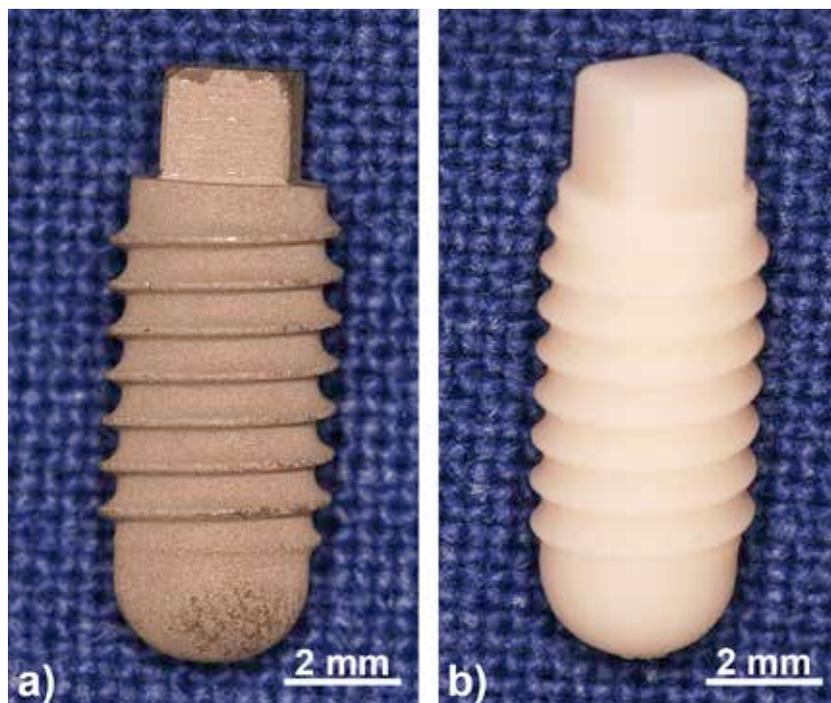


Abbildung 2: Verwendete Implantate. a): Ti-SLA. b): ZrO<sub>2</sub>.

### **2.2.1 Titan-SLA**

Die Kontrollimplantate wurden aus technisch reinem Titan angefertigt (Straumann Labor CH01, Institut Straumann AG, Peter Merian-Weg 12, 4002 Basel, Schweiz, Straumann Los-Nr.: E7338). Sie besaßen die sogenannte SLA-Oberfläche (Sandblasted, Large grit, Acid-etched). Die raue Oberflächentopografie entstand zunächst durch Sandstrahlung mit Korundpartikeln (Korngröße 250 – 500µm), wodurch eine Makrorauheit erreicht wurde. Anschließend erfolgte eine Ätzung in einem starken Säurebad (Mischung Salzsäure (HCl) und Schwefelsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)) für einige Minuten bei erhöhter Temperatur. Dadurch entstanden 2-4µm große Mikrogrübchen, die der sandgestrahlten Fläche eingelagert waren (vgl. Abbildung 3, Straumann 2004).

### **2.2.2 Zirkoniumdioxid**

Die verwendeten Keramikimplantate wurden von der Firma Ceramtec (CeramTec AG, Fabrikstr. 23 - 29, 73207 Plochingen, Deutschland) aus Zirkoniumdioxid angefertigt. Als Herstellungsverfahren wurde ein Unterdruck Spritzgussverfahren angewandt. Die Makrorauheit entstand dadurch, dass die keramische Masse in eine Hohlform gepresst wurde, die eine der Titan-SLA Oberfläche ähnliche Morphologie besaß. Die Mikrogrübchen (vgl. Abbildung 3) entstanden, ähnlich wie bei den Ti-SLA Implantaten, durch eine chemische Oberflächenätzung in einem heißen Flusssäurebad (Straumann Labor CH01, Institut Straumann AG, Peter Merian-Weg 12, 4002 Basel, Schweiz, Straumann Los-Nr.: E7372).

### **2.2.3 Chemische und qualitativ-quantitative Oberflächenuntersuchung**

Die chemische und qualitativ-quantitative Oberflächenuntersuchung wurde von der Firma Straumann AG durchgeführt.

Die Überprüfung der chemischen Reinheit aller Probekörper erfolgte mit Hilfe einer Röntgenphotoelektronenspektroskopie (energy dispersing x-ray spectroscopy, EDX, Philips, Eindhoven, Niederlande) und die Oberflächentopografie aller Implantate wurde qualitativ durch eine rasterelektronenmikroskopische Untersuchung (REM, Philips, Eindhoven, Niederlande) bestimmt und quantitativ mit einem dreidimensionalen, konfokalen Weißlichtmikroskop (Gamma (Γ) Surf, NanoFocus AG, 46123 Oberhausen, Deutschland) gemessen.

Die Oberflächenanalyse ergab eine chemisch reine Zirkoniumdioxidoberfläche. Die Oberfläche der Titan-SLA Implantate war charakterisiert durch eine dünne Titanoxidschicht.

Die angefertigten Rasterelektronenaufnahmen und die gemessenen Werte der bestimmten Oberflächenparameter sind in Abbildung 3 und in Tabelle 2 dargestellt.

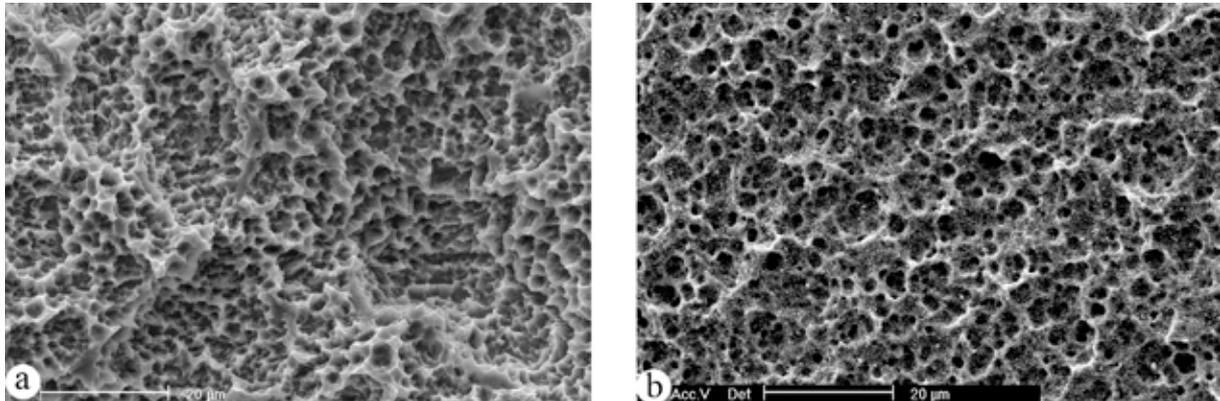


Abbildung 3: REM-Aufnahmen der Implantatoberflächen. a): Ti-SLA. b):  $ZrO_2$ .

Tabelle 2: Topografische Analyse der Oberflächenrauheit.  $S_a$ = mittlere Rautiefe bzw. durchschnittliche Abweichung zur mittleren Rautiefe,  $S_t$ = maximale Rautiefe,  $S_{sk}$ = Symmetriekoeffizient der mittleren Oberflächenabweichungen bzw. Symmetrie des Oberflächenprofils der mittleren Rautiefe.

Implantatmaterial	$S_a$ [ $\mu\text{m}$ ]	$S_t$ [ $\mu\text{m}$ ]	$S_{sk}$ [ $\mu\text{m}$ ]
Ti-SLA	$1,17 \pm 0,04$	$7,75 \pm 0,55$	$4,25 \pm 2,31$
$ZrO_2$	$0,55 \pm 0,01$	$3,71 \pm 0,12$	$-0,15 \pm 0,06$

### 2.3 Studiendesign

Um genügend Platz für die Insertion der Implantate zu erhalten, wurden zu Beginn der Versuchsreihe den 16 Miniaturschweinen im Oberkiefer jeweils auf der rechten und linken Seite die Schneidezähne 2 und 3 extrahiert. Nach 6 monatiger Ruhephase, nach welcher angenommen werden konnte, dass die Alveolen der extrahierten Zähne vollständig verknöchern (Buser et al. 1998, 1999, 2004, Ferguson et al. 2006, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002), wurden jedem Tier 6 Implantate, auf jeder Seite des Oberkiefers 3 Stück, eingesetzt. Jede Seite wurde in 3 Abschnitte gegliedert, jeweils eine vordere, eine mittlere und eine hintere Position, an welcher je ein Implantat eingedreht wurde (vgl. Abbildung 4). Die Verteilung der Implantate erfolgte nach einem randomisierten Grundschema, wobei bei jedem Tier jeweils 3 Probekörper aus Titan und 3 aus  $ZrO_2$  verwendet wurden („Split-Mouth Design“).

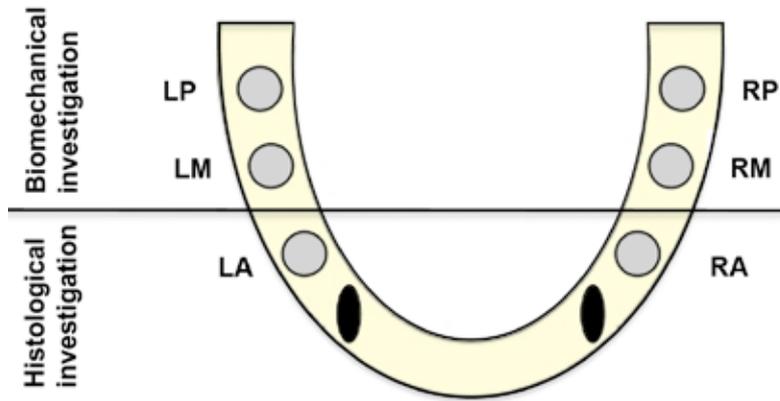


Abbildung 4: Implantationsschema und Verwendungszweck der Implantate (LA: links anterior; LM: links medial; LP: links posterior; RA: rechts anterior; RM: rechts medial; RP: rechts posterior).

Entsprechend dem Versuchsprotokoll wurden insgesamt 96 Implantate (48x ZrO<sub>2</sub>, 48x Ti-SLA) inseriert, wobei 64 Probekörper für die biomechanischen Ausdrehversuche und 32 Probekörper für die histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen vorgesehen waren.

Die Tiere wurden wiederum randomisiert in 3 Gruppen eingeteilt und jeweils nach 4 Wochen (5 Tiere), 8 Wochen (6 Tiere) und 12 Wochen (5 Tiere) euthanasiert.

Anschließend wurden die Oberkiefer vom Schädelknochen abgetrennt. Nach klinischer und radiologischer Voruntersuchung der Präparate (vgl. 2.6) wurden jeweils die beiden anterioren Implantate histologisch und histomorphometrisch untersucht (vgl. 2.8; 2.9) und die 4 posterioren Implantate wurden den biomechanischen Ausdrehversuchen (vgl. 2.7) zugeführt. Zur eindeutigen Identifikation wurden alle Tiere mit Zahlen identifiziert. Tabelle 3 zeigt die Gruppeneinteilung der Tiere und welche Implantate an den jeweiligen Positionen inseriert wurden.

Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Tiere (LA: links anterior; LM: links medial; LP: links posterior; RA: rechts anterior; RM: rechts medial; RP: rechts posterior; Ti-SLA: Titanium sand-blasted, large grit, acid-etched; ZrO<sub>2</sub>: Zirkoniumdioxid hergestellt im Spritzgussverfahren mit Oberflächenbehandlung im heißen Flusssäurebad).

Tiernummer	Material/Position						Implantation	Euthanasie
	LP	LM	LA	RA	RM	RP		
207	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	06.02.2007	4 Wochen
211	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	Ti-SLA	06.02.2007	4 Wochen
234	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	07.02.2007	4 Wochen
235	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	05.02.2007	4 Wochen
246	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	05.02.2007	4 Wochen
230	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	07.02.2007	8 Wochen
236	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	05.02.2007	8 Wochen
242	Ti-SLA	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	06.02.2007	8 Wochen
243	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	05.02.2007	8 Wochen
245	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	07.02.2007	8 Wochen
247	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	06.02.2007	8 Wochen
222	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	05.02.2007	12 Wochen
223	Ti-SLA	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	05.02.2007	12 Wochen
239	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	06.02.2007	12 Wochen
248	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	06.02.2007	12 Wochen
249	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	ZrO <sub>2</sub>	Ti-SLA	07.02.2007	12 Wochen

## 2.4 Operatives Vorgehen

### 2.4.1 Prämedikation und Anästhesie

Prämedikation und Anästhesie erfolgten sowohl bei der Extraktion der Zähne, als auch bei der Implantation in gleicher Weise.

Die Tiere wurden mit Azaperon 2 mg/kg Körpergewicht (Stressnil®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), Ketaminhydrochlorid 15 mg/kg Körpergewicht (Narketan®, Chassot AG, Ravensburg, Deutschland) und Atropinsulfat 0,5 mg/Tier (Atropinsulfat, Braun, Melsungen, Deutschland) sediert. Die Medikamente wurden in einer Mischspritze mit Distanzschlauch intramuskulär in die Hüftmuskulatur injiziert. Nach eingetretener Sedation konnte ein Venenverweilkatheter (Vasofix® Safety, 0,9x 25mm, Braun, Melsungen, Deutschland) in die Vena auricularis lateralis eines Ohres gelegt werden, über den die Narkoseeinleitung erfolgte. Hierzu wurden nach Bedarf Propofol 1% (Fresenius Kabi, Bad-Homburg, Deutschland) intravenös injiziert. Nach Ausschaltung des Schluckreflexes intubierte man die Schweine mit einem En-

dotrachealtubus (Rüschelit®, Durchmesser 7,5 mm, Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Im Operationsraum fixierte man die Tiere in Rückenlage auf einer Heizdecke am Operationstisch und schloss den Tubus an ein Beatmungsgerät (Servoventilator 900C, Siemens, München, Deutschland) an, welches für eine ausreichende intraoperative Beatmung der Schweine sorgte. Die Narkoseweiterführung und Aufrechterhaltung erfolgte mit Propofol 2% 10 ml/h (Fresenius) und Isofluran 1-1,5% (Forene®, Abott GmbH, Wiesbaden, Deutschland), wobei man beide Medikamente mit einem Infusomaten (Perfusor® Secura, Fa. Braun, Melsungen, Deutschland) über den Katheter intravenös verabreichte. Mit der gleichen Methode infundierte man den Tieren während der gesamten Dauer der operativen Eingriffe Ringer-Laktat Lösung 10 ml/kg Körpergewicht/h (Ringer-Laktat®, Berlin Chemie AG, Deutschland). Die Überwachung der Pulsfrequenz und der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte während der Narkose über ein Pulsoxymeter (Datex S5 Ohmeda, GE Healthcare, München, Deutschland).

Die analgetische Medikation umfasste zunächst die orale Verabreichung von Carprofen 4 mg/kg Körpergewicht (Rimadyl®, Pfizer, Berlin, Deutschland) 24 Stunden präoperativ. Unmittelbar vor den chirurgischen Eingriffen wurde zusätzlich Metamizol 2,5 mg/Tier (Novaminsulfon-ratiopharm1®, Ratiopharm, Ulm, Deutschland) verdünnt in 15 ml NaCl über den Katheter intravenös injiziert. Um die analgetische Wirkung möglichst lange und konstant aufrecht erhalten zu können, verabreichte man den Schweinen weiterhin Carprofen in der oben angegebenen Dosierung während den Operationen subcutan, sowie postoperativ für die Dauer von 2 Tagen in Form von Tabletten per os.

Die antibiotische Prophylaxe erfolgte während den chirurgischen Eingriffen und an den 2 darauf folgenden Tagen durch eine intramuskuläre Injektion von Enrofloxacin 2,5 mg/kg Körpergewicht (Baytril®, Bayer, Leverkusen, Deutschland).

#### **2.4.2 Zahnextraktion**

Im Rahmen des ersten chirurgischen Eingriffes wurden jedem Tier unter Vollnarkose (vgl. 2.4.1) die Frontzähne 2 und 3 des Oberkiefers entfernt. Zunächst erfolgte eine marginale Schnittführung im Bereich der Frontzähne 1 und 2 und des Eckzahnes auf beiden Seiten des Oberkiefers. Anschließend erfolgte oral und vestibulär die Abpräparation des Mukoperiostlappens mit dem Raspatorium und die Darstellung des krestalen Knochens. Die betreffenden Zähne wurden mit einem Hohlmeißelhebel nach Bein und mit einer zahnärztlichen Zange entfernt. Kam es im Rahmen der Ex-

traktion zu einer Wurzelfraktur, wurde diese durch sparsame Osteotomie mit der Lindemannfräse bzw. mit einem Rosenbohrer dargestellt und ebenfalls mit Hebel bzw. Zange entfernt. Abschließend wurden die Wundränder durch Einzelknopfnähte im Abstand von ca. 0,5 cm mit resorbierbarem Nahtmaterial dicht verschlossen (Vicryl® 2, 4-0, Ethicon, Norderstedt, Deutschland).

### **2.4.3 Implantation**

Nach 6 monatiger Heilungsphase, in der die zahnlosen Alveolarkämme vollständig verheilten und die knöchernen Defekte der Alveolen der extrahierten Zähne durch physiologische Knochenneubildung gedeckt wurden, sind in jeder Oberkiefer 6 Implantate eingebracht worden. Die Wahl der Knochenheilungszeit von 6 Monaten erfolgte analog zu vorangegangenen Studien (Buser et al. 1998, 1999, 2004, Ferguson et al. 2006, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002), die diesen Zeitrahmen als ausreichend für eine knöcherne Regeneration der Alveolen befanden. Die Gingiva befand sich bei jedem Tier in einem entzündungsfreien Zustand.

Um direkten Zugang zu den zahnlosen Kieferknochenabschnitten zu erhalten, erfolgte zunächst eine Inzision der Gingiva krestal entlang des Alveolarkamms zwischen Incisivus 1 und Caninus mit einem Skalpell und eine stumpfe Präparation eines Mukoperiostlappens, jeweils oral und vestibulär des Schnittes, mit einem Raspatorium. Anschließend wurden die freigelegten Alveolarkämme mit einem Rosenbohrer abgeflacht und es erfolgte die Präparation für die Implantation in folgenden Arbeitsschritten gemäß Herstellerangaben, analog zum Vorgehen beim Menschen:

- (1) Pilotbohrung, Durchmesser 2,2 mm.
- (2) Bohrung, Durchmesser 2,8 mm.
- (3) Bohrung, Durchmesser 3,5 mm (jeweils spiralförmige, rostfreie Stahlbohrer, Straumann AG, Basel, Schweiz).
- (4) Gewindeschneiden, Durchmesser 4,1 mm (rostfreier Gewindeschneider aus Stahl, Straumann AG, Basel, Schweiz).

Alle Bohrungen wurden mit einer Operationsfräse (Aesculap Mikrobiegewelle „Elan-E“, Typ GD 401, Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) bei 500 Umdrehungen pro Minute unter ständiger Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die Tiefe der Bohrungen entsprach mit 8 mm der Länge des Gewindes der Implantate. Anschließend wurden auf jeder Seite des Oberkiefers 3 Implantate manuell mit einem speziellen Drehmomentschlüssel eingedreht (Straumann AG, Basel, Schweiz) und der Widerstand abgelesen, mit welchem die endgültige Positionierung der Im-

plantate erfolgte. Durch das schraubenförmige Gewinde und das „pressfit“-Design der Gewindegänge wurde bei jedem Probekörper eine ausreichende Primärstabilität mit dem umliegenden knöchernen Lager erreicht. Alle Probekörper wurden bis zum oberen Ende des ersten Gewindeganges in den Knochen eingedreht (vgl. Abbildung 1). Am Ende jedes chirurgischen Eingriffes erfolgte nochmals eine optische Kontrolle, ob der angeraute Gewindeanteil von jedem gesetzten Implantat vollständig im Knochen versenkt wurde. Eine Röntgenkontrolle am lebenden Tier konnte nicht durchgeführt werden, da im Operationsraum kein Röntgengerät verfügbar war. Auf den Vierkantköpfen der 4 hinteren Implantate, wurde jeweils eine Polyetheretherketon (PEEK) Kappe aufgebracht. Damit sollte verhindert werden, dass sich an diesen Vierkantköpfen Knochen anlagert, wodurch die spätere Justierung der Implantate an der Ausdrehmaschine erleichtert werden sollte (vgl. 2.7).

Die Positionen der einzelnen Implantattypen (ZrO<sub>2</sub> bzw. Ti-SLA) variierte bei jedem Tier und orientierte sich an dem randomisierten Versuchsprotokoll. Der dichte Wundverschluss erfolgte analog zu den Extraktionen durch Einzelknopfnähte mit resorbierbarem Nahtmaterial. Alle Implantate wurden vollständig mit Gingiva bedeckt und heilten subgingival.

## **2.5 Probengewinnung**

### **2.5.1 Euthanasie**

Jeweils 4, 8 und 12 Wochen nach den Implantationen wurden die Tiere, entsprechend der Einteilung des randomisierten Versuchsprotokolls, euthanasiert (vgl. Tabelle 3). Zu diesem Zweck transportierte man die Schweine am Tag der Euthanasie in das Institut für Tieranatomie der Ludwig-Maximilians-Universität (Veterinärstr. 13, 80539 München, Deutschland). Die Tiere wurden zunächst, analog zu den vorangegangenen chirurgischen Eingriffen (Zahnextraktion bzw. Implantation), mit Azaperon, Ketaminhydrochlorid und Atropinsulfat (vgl. 2.4.1) sediert. Anschließend wurde ein Venenverweilkatheter (Vasofix® Safety, 0,9x 25 mm, Braun, Melsungen) in die Vena auricularis lateralis eines Ohres gelegt und es erfolgte die Euthanasie, indem man 40 ml Pentobarbital-Natrium (Narkoren®, Merial GmbH, Halbergmoos, Deutschland), sowie 20 ml einer je 1molaren Kaliumchloridlösung (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) injizierte. Der Herzstillstand der Tiere wurde durch Auskultation mit einem Stethoskop festgestellt.

## 2.5.2 Entnahme der implantattragenden Fragmente

Nach der Euthanasie trennte man die implantattragenden Oberkiefer distal der belassenen Eckzähne mit einer handelsüblichen Handsäge vom Schädelknochen ab. Danach wurden die Oberkiefer mit einer Bandsäge (Bauer, Olching, Deutschland) ihrer Längsrichtung entsprechend in 2 Teile zersägt (Abbildung 5).



Abbildung 5: Getrennte Oberkieferfragmente.

Anschließend wurden die Kieferfragmente in physiologische Kochsalzlösung eingelegt und zum Institut für Biomechanik der Technischen Universität transportiert. Nach der makroskopischen Inspektion wurde von jedem Präparat ein Röntgenbild angefertigt und das restliche Weichteilgewebe vom Knochen entfernt. Daraufhin wurde jeweils das vordere Kieferfragment, welches das Implantat beinhaltete, das für die histologische Untersuchung vorgesehen war, mit einer Handsäge vom restlichen Präparat abgetrennt (Abbildung 6) und in 4%igem Paraformaldehyd fixiert (vgl. 2.8.1). Die übrigen Implantate führte man unverzüglich den biomechanischen Ausdrehversuchen zu.



Abbildung 6: Abtrennung des vorderen Implantates mit umliegendem Knochengewebe.

## **2.6 Klinische und radiologische Untersuchung**

Vor der Durchführung der histologischen und biomechanischen Versuche erfolgte eine klinische und radiologische Untersuchung der entnommenen Präparate.

### **2.6.1 Klinische Untersuchung**

Die erste makroskopische Inspektion der Kieferfragmente wurde vor der Entfernung der Weichgewebe durchgeführt. Hierbei achtete man auf Auffälligkeiten (Entzündungszeichen, Dehiszenzen, freiliegende Implantate) der Gingiva im Bereich der vorangegangenen chirurgischen Eingriffe.

Die zweite makroskopische Inspektion beinhaltete eine Begutachtung der Präparate, nachdem das Weichgewebe vom Knochen entfernt wurde. Um eventuelle Knochenrezessionen im Bereich der Implantatschulter zu dokumentieren, wurde jedes Knochenfragment standardisiert oral und vestibulär mit einer Digitalkamera (Fujifilm FinePix S1 Pro, Fujifilm Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland) und einem Standardobjektiv (Sigma GmbH, Rödermark, Deutschland) fotografiert.

Anhand der angefertigten digitalen Fotoaufnahmen wurde jeweils oral und vestibulär der Implantate das Ausmaß dieser Resorptionen bewertet.

Ausgehend vom obersten Implantatabschnitt (vgl. Abbildung 1) zählte man die freiliegenden Gewindegänge und dokumentierte sie nach folgendem Schema:

- 0: 0 Gewindegänge.
- 1: 1 Gewindegang.
- 2: 2 Gewindegänge.
- 3: 3 Gewindegänge.
- 4: mehr als 3 Gewindegänge.

Eine Bestimmung des klinischen Gesamtstatus der Versuchstiere wurde zum Zeitpunkt der Euthanasie nicht durchgeführt.

### **2.6.2 Radiologische Untersuchung**

Vor der Lösemomentbestimmung wurden die entnommenen Kieferhälften mittels eines Mikrofokusröntgengerätes (Torr Radioflour 120, Phillips GmbH, Hamburg, Deutschland) auf feinzeichnendem Röntgenfilm (Kodak Xomat, Kodak GmbH, 70327 Stuttgart, Deutschland) röntgenologisch abgebildet (vgl. Abbildung 7).

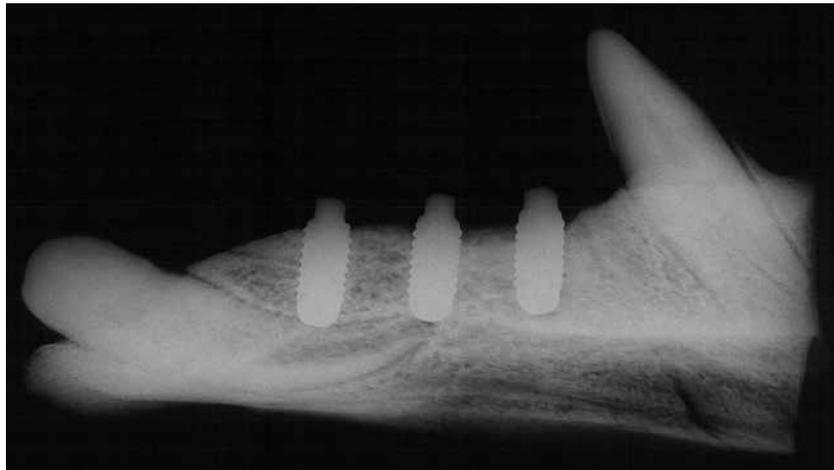


Abbildung 7: Röntgenbild eines Kieferfragments vor dem biomechanischen Ausdrehversuch.

Diese Röntgenuntersuchung wurde durchgeführt, um ausreichend integrierte Implantate (direkter radiologischer Kontakt zum umliegenden knöchernen Gewebe) von unzureichend integrierten Probekörpern (Aufhellungen im Bereich der Gewindegänge) zu unterscheiden. Somit konnte eine eventuelle bindegewebeartige Integration erkannt werden.

### **2.6.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten bezüglich der Knochenresorptionen im Bereich der Implantatschulter erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes und des Kruskal-Wallis-Testes. Die Tatsache, dass die Knochenresorptionen in jedem einzelnen Tier individuell unterschiedlich ausgeprägt sein konnten, wurde bei der statistischen Auswertung vernachlässigt und es wurde eine Unabhängigkeit zwischen den Stichproben vorausgesetzt. Verglichen wurde jeweils, ob innerhalb der 4, 8 und 12 Wochengruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> bestand.

Alle Berechnungen wurden mit dem Programm R (R project, <http://www.r-project.org>) durchgeführt.

## **2.7 Biomechanische Untersuchungen**

Die biomechanischen Untersuchungen wurden am Institut für Biomechanik der Technischen Universität (Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Abteilung Biomechanik, Connollystr. 32, 80809 München, Deutschland) durchgeführt. Innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach der Euthanasie der Tiere wurden von jedem Kieferfragment jeweils das mittlere und das hintere Implantat den biomechanischen Ausdrehversuchen zugeführt.

### **2.7.1 Biomechanisches Prüfverfahren**

Als Vorlage für die Versuchsdurchführung diente das in vorangegangenen Studien etablierte Versuchsmodell von Buser et al. (1998, 1999), das bereits in anderen Untersuchungen (Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002) verwendet wurde.

Das für den Ausdrehvorgang nötige Drehmoment (Lösemoment) wurde mit der in Abbildung 8 dargestellten Messapparatur bei einer konstanten Winkelgeschwindigkeit von 0,1 °/sec, ohne Aufbringung axialer Kräfte erzeugt. Diese Vorrichtung war mit einer zweiachsigen, hydraulischen Universalprüfmaschine (Wolpert TZZ 707, Prüfklasse 1, Instron GmbH, Darmstadt, Deutschland) verbunden. Das aufgebrachte Lösemoment wurde mittels eines Drehmomentsensors (Typ 8625-5005, Nenndrehmoment 5 Nm, SN 64105, Burster Präzisionsmesstechnik GmbH, Gernsbach, Deutschland) erfasst (Eichhorn & Schreiber 2007).

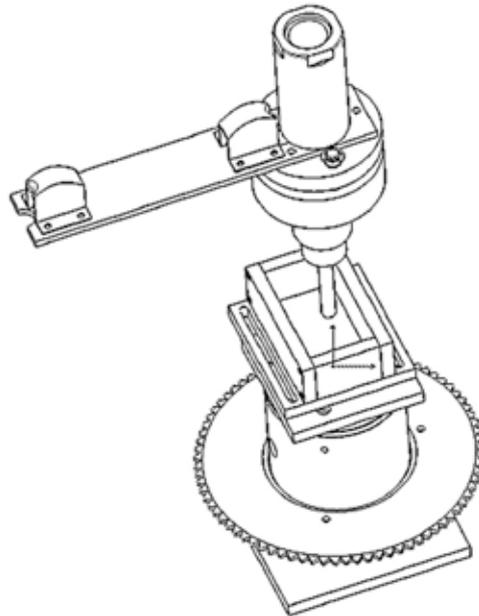


Abbildung 8: Skizze der Ausdrehvorrichtung (Eichhorn & Schreiber 2007).

Zunächst befestigte man das Implantat über den Vierkantkopf mit dem oberen Teil der Messvorrichtung. Danach wurde der Knochen-Implantat-Komplex in eine Metallwanne abgesenkt, die am unteren Teil der Apparatur starr damit verbunden war. Diese Wanne enthielt eine bei 50 °C flüssig werdende Legierung (AIM 48, Firma Cookson Electronics, Naarden, Niederlande), die bei Raumtemperatur aushärtete. Somit wurde das Präparat fest mit der Ausdrehapparatur verbunden (vgl. Abbildung 9).

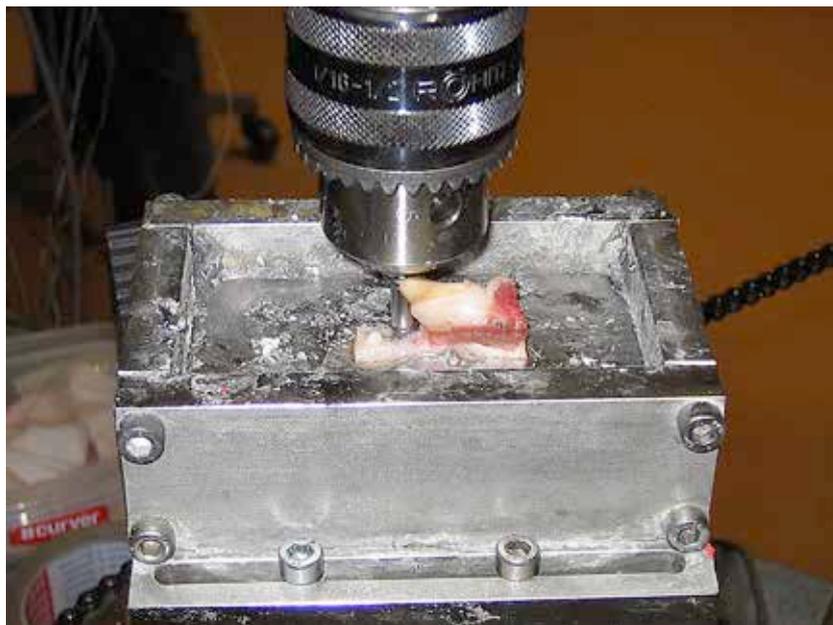


Abbildung 9: In Messapparatur fixierter Knochen Implantat Komplex.

Der Ausdrehvorgang erfolgte, indem man den unteren Teil der Apparatur mit konstanter Winkelgeschwindigkeit von 0,1 °/sec gegen das Implantat drehte, bis sich dieses vom Knochen gelöst hatte. Der Rotationswinkel wurde mit einem potentiometrischen Winkelsensor (Typ MA 751, Megatron Elektronik, AG & Co, Putzbrunn, Deutschland) erfasst (Eichhorn & Schreiber 2007). Nach der Testung wurde die Legierung in einem Wasserbad (Temperatur über 50 °C) wieder zum Schmelzen gebracht, um den Implantat-Knochen-Komplex von der Ausdrehapparatur zu trennen. Danach wurde dieser Ablauf so oft wiederholt, bis alle für die biomechanischen Ausdrehversuche vorgesehenen Implantate getestet waren.

### 2.7.2 Bestimmung der biomechanischen Parameter

Die bei den Ausdrehversuchen anfallenden Daten wurden in Form von Drehmoment-Drehwinkel-Kurven (vgl. Abbildung 10) digital mittels einer Datenerfassungssoftware (Lab View, Version 7.1, National Instruments GmbH, Deutschland) aufgezeichnet und dokumentiert.

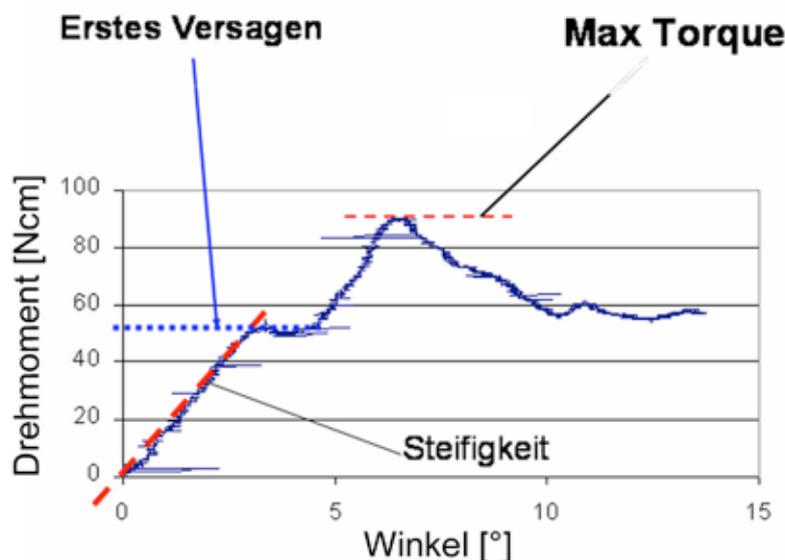


Abbildung 10: Beispiel einer idealen Drehmoment-Drehwinkel Kurve (modifiziert nach Eichhorn & Schreiber 2007).

Anhand dieser Kurven wurden die folgenden Parameter ermittelt:

- (1) Maximales Ausdrehmoment (Maximum Torque Out).
- (2) Erstes Versagen.
- (3) Steifigkeit.

Das maximale Ausdrehmoment beschrieb den Kraftaufwand der nötig war, um das Implantat vollständig aus seiner knöchernen Verankerung zu lösen.

Es war definiert, als der höchste Punkt der Drehmoment-Drehwinkel Kurve und galt als Maß für den Grad der Osseointegration (Buser et al. 1999, Ferguson et al. 2006, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002).

Das erste Versagen beschrieb diejenige Belastung, bei welcher sich das Implantat aus seiner knöchernen Verankerung zu lösen begann und ein Teil der Implantatoberfläche noch direkt mit dem Knochen verbunden war. Die Steifigkeit errechnete sich über den Quotienten aus aufgewandtem Drehmoment [Ncm] und dem dabei zurückgelegten Drehwinkel [°]. Sie beschrieb die Steigung der Kurve (Ferguson et al. 2006, Li et al. 2002).

Aufgrund der Tatsache, dass sich in ähnlichen vorangegangenen Studien Buser et al. (1998, 1999) und Gahlert et al. (2007) ausschließlich auf das maximale Ausdrehmoment konzentrierten, beschränkte sich auch die vorliegende Arbeit bei der weiteren Auswertung auf diesen Parameter.

Implantate, deren Wert bezüglich des maximalen Ausdrehmoments kleiner als 15 Ncm waren, wurden in die weiteren Bewertungen nicht mit einbezogen, da sie als gelockert eingestuft wurden. Das Verwerfen primär instabiler, nicht integrierter Proben erfolgte in Anlehnung an vergleichbare Studien (Buser et al. 1999, Gahlert et al. 2007, Klokkevold et al. 2001). Die Berechnung des Mittelwertes und die statistische Auswertung erfolgte anhand der restlichen fest integrierten Implantate.

### **2.7.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Unterstützung des statistischen Beratungsdienstes der medizinischen Fakultät der LMU München. Jedes Tier zeigte aufgrund seiner anatomischen und physiologischen Eigenschaften, wie beispielsweise der Durchblutung des Knochens, der Knochendichte und der Dicke der Kompakta, ein unterschiedlich gutes Einwachsverhalten der Probekörper. Dadurch konnten die gemessenen Werte der Ausdrehversuche zwischen verschiedenen Tieren stark variieren. Um dieses Problem zu umgehen, wurden in der vorliegenden Studie im Rahmen der statistischen Auswertung die Konfidenzintervalle (95%) der mittleren Unterschiede jeweils innerhalb eines Tieres für Ti-SLA und für ZrO<sub>2</sub> berechnet und tierbezogen jeweils miteinander verglichen. Somit wurden die Mittelwerte für beide Materialien für jedes Tier separat berechnet und anschließend der Mittelwert der Differenzen jeweils nach 4, 8 und 12 Wochen bestimmt.

Um das Konfidenzintervall für den Durchschnitt der Mittelwertdifferenz zu berechnen, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Stichprobe verwendet. Dieses Vorgehen entsprach der Methodik eines gepaarten T-Tests.

## **2.8 Histologische Untersuchungen**

### **2.8.1 Kunststoffeinfettung**

Die für die histologischen Untersuchungen vorgesehenen Präparate wurden, nachdem sie vom restlichen Oberkieferfragment mit einer Säge abgetrennt und das sie umgebende Weichgewebe entfernt wurde, unverzüglich in Glasbehälter, gefüllt mit 4%igem gepufferten Paraformaldehyd, zur Fixierung gegeben. In diesen fixierte man sie für mindestens 10-15 Tage und transportierte sie zum AO-Forschungsinstitut (Clavadelerstr. 8, 7270 Davos, Schweiz). Dort wurden die Präparate gründlich gewässert, um das Formaldehyd zu entfernen, in aufsteigender Alkoholreihe (50%, 60%, 96%, 100%) entwässert und anschließend in einem Intermedium (Xylol 100%, Schweizerhall Chemie AG, 9230 Flawill, Schweiz) entfettet.

Die Einbettung der Präparate in Methylmetacrylat erfolgte in 3 Schritten, dabei verblieben die Proben mindestens 2 Tage in jeder Fraktion:

- (1) Methylmetacrylat Monomer (MMA I) p.a. (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Schweiz).
- (2) MMA II: 1l MMA I, 20g Benzoylperoxid (Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz), anschließend Filtration des Gemisches.
- (3) MMA III: 1l MMA I, 40g Benzoylperoxid, Filtration des Gemisches, anschließend Zugabe von 200ml Phthalsäure-Dibutylester bzw. Dibutylphthalat (Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz).

Bei allen Phasen der Kunststoffeinfettung musste darauf geachtet werden, dass das Monomer das Hartgewebe der Präparate möglichst vollständig infiltrierte. Aus diesem Grund erfolgte die Einbettung in MMA III zu Beginn bei einer Temperatur von ca. 4 °C, nicht wie bei MMA I und II bei Raumtemperatur, weil das Monomergemisch aufgrund des erhöhten Gehaltes an Starter (Benzoylperoxid) zu schnell polymerisiert worden wäre. Anschließend wurde das MMA III Gemisch im Wasserbad bei 20 °C polymerisiert und die Proben abschließend in einem Wärmeschrank bei 55 °C zur völligen Aushärtung gebracht.

### 2.8.2 Anfertigung der histologischen Schnitte

Die Anfertigung der histologischen Schnitte erfolgte nach der Trenn-Dünnschlifftechnik. Die vollständig ausgehärteten PMMA-Blöcke wurden mit einer Bandsäge (Bizerba AG, Zürich, Schweiz) den Umrissen des eingebetteten Präparates entsprechend zugeschnitten. Dadurch wurden die überschüssigen Kunststoffanteile entfernt und man konnte die nun handlichen PMMA-Blöcke auf einen runden Beracryl-Sockel (Durchmesser ca. 3,4 cm, Höhe ca. 0,9 cm, W. Troller AG, Feuldenbach, Schweiz) aufbringen. Befestigt auf diesen Kunststoffsockeln spannte man die Präparate in die Halterung einer Innenlochsäge (Leica Sägemikrotom SP1600, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) und zersägte sie unter ständiger Wasserkühlung in einer vestibulo-oralen Ebene. Anschließend trug man solange ca. 300 µm dicke Schnitte ab, bis der größte Durchmesser bzw. Umfang des eingebetteten Implantates im Schnitt erreicht wurde (vgl. Abbildung 11). Bei jedem Sägevorgang entstand ein Substanzverlust von ca. 250 µm, der bei der Platzierung der Schnittebenen berücksichtigt werden musste.



Abbildung 11: Schnittanfertigung mittels Innenlochsäge.

Vor der weiteren Bearbeitung der Schnitte wurden Kontaktradiografien (vgl. 2.9.1) angefertigt. Diese dienten als Grundlage für die histomorphometrischen Untersuchungen (vgl. 2.9).

Anschließend wurde jeweils ein Schnitt auf einen Kunststoffobjektträger aufgeklebt (Klebstoff Cyanolit®) und mit Hilfe eines Mikroschleifgerätes (Mikroschleifsystem® Typ AW-110, Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) auf eine Dicke von ca. 200 µm reduziert und poliert.

Alle Schleifvorgänge wurden unter ständiger Wasserkühlung durchgeführt. Die zeitliche Dauer der Oberflächennivellierung variierte je nach Oberflächen- und Materialbeschaffenheit der Präparate.

### **2.8.3 Färbung der Schnitte**

Für die histologische Begutachtung der Proben wurde die Oberfläche der Präparate mit 1%iger Toluidinblau-Lösung (6 g Toluidinblau, 6 g Natriumtetraborat (jeweils Fluka®, Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz) in 600 ml Aqua dest.) nach folgendem Schema gefärbt:

- (1) Ätzung der Oberfläche mit 1%iger Ameisensäure für 30 Sekunden.
- (2) Spülung unter fließendem Wasser für 5 Minuten.
- (3) Färbung in 1%iger Toluidinblau-Lösung bei 57°C für 16 Minuten.
- (4) Spülung mit destilliertem Wasser.
- (5) Lufttrocknung.

Die Färbung erfolgte mit Toluidinblau, da durch diese Färbemethode die unterschiedlichen Entwicklungsstufen des Knochengewebes und besonders die Lamellengrenzen dargestellt werden konnten. Durch die hier beschriebene Technik wurde nur die oberflächlichste Schicht (ca. 10 µm - 20 µm) der Präparate gefärbt. Sollte eine Färbung bei der anschließenden Begutachtung unter dem Mikroskop als ungenügend eingestuft worden sein, konnte die Oberfläche des betreffenden Präparates erneut poliert und nachgefärbt werden.

### **2.8.4 Mikroskopische Auswertung (Dunkelfeld-/Hellfeld-Mikroskopie)**

Die mikroskopische Auswertung der in MMA eingebetteten und mit Toluidinblau gefärbten Schnitte wurde mit einem kombinierten Durch- und Auflichtmikroskop (Axio-tech, Carl Zeiss, Göttingen, Deutschland) mit Plan-Neofluar Objektiven mit 5- und 10-facher Vergrößerung durchgeführt. Mikroskopische Bilder wurden mit einer AxioCam HRc und Axiovision 4.5 Software (Carl Zeiss, Göttingen, Deutschland) angefertigt. Bei der qualitativen Beurteilung der histologischen Schnitte wurden die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Entzündungszeichen, die Art des Gewebes (z. B. Knochen,

Dentin, fibröses Bindegewebe) welches dem Implantat unmittelbar anliegt und die topografische Beziehung dieser Gewebe zum Implantat bewertet.

## **2.9 Morphometrische Untersuchungen**

Im Rahmen der histomorphometrischen Untersuchungen wurden anhand der angefertigten Kontaktradiografien die Parameter „Peri-Implant Bone Density“ (vgl. 2.9.3) und „Bone Implant Contact-Ratio“ (BIC-Ratio; vgl. 2.9.3) bestimmt. Der Grund, weshalb die digitalisierten Kontaktradiografien und nicht die gefärbten histologischen Schnitte verwendet wurden, bestand darin, dass bei der Toluidinblaufärbung auch nicht mineralisierte Knorpelanteile eine ähnliche Blaufärbung aufweisen konnten, wie mineralisierte Knochensubstanz. Auf den Kontaktradiografien waren diese beiden Gewebearten aufgrund der unterschiedlichen radiologischen Eigenschaften eindeutig zu unterscheiden.

Von jedem Präparat wurde jeweils eine Kontaktradiografie, die den Schnitt mit dem größten Implantatumfang zeigte, ausgewertet.

### **2.9.1 Kontaktradiografien**

Für die Anfertigung der Kontaktröntgenaufnahmen wurde das geschlossene Tischröntgengerät Faxitron® (Faxitron X-Ray LLC, 575 Bond St. Lincolnshire, IL 60069 USA) verwendet. Die Hartgewebeschnitte wurden plan auf die lichtdicht verpackten Röntgenfilme (Structurix D4 DW, Agfa HealthCare GmbH, Dübendorf, Schweiz) gelegt und in einen Abstand von ca. 27 cm zur Strahlenquelle gebracht. Die Expositionsdauer lag bei 40 Sekunden bei einer Spannung von 20 kV.

Anschließend erfolgte die Entwicklung der Röntgenfilme mit Hilfe eines auf den Röntgenfilm eingestellten automatischen Entwicklungsgerätes (Structurix NDT M eco, Entwickler Structurix G 135, Fixierer Structurix G 335, jeweils Agfa Health Care GmbH, Dübendorf, Schweiz).

Für die Bestimmung der histomorphometrischen Parameter wurden die angefertigten Kontaktradiografien digitalisiert.

Zur Erzielung einer hinreichend hohen Auflösung wurden die Röntgenbilder auf eine homogen ausgeleuchtete Leuchtplatte (Kaiser slimlight, Kaiser Fototechnik GmbH & Co.KG, Buchen, Deutschland) gelegt und mit einer Digitalkamera (Axiocam HRc, Carl Zeiss, Göttingen, Deutschland) unter Zuhilfenahme eines Makroskopes (Leica Z16 APO, Leica Camera AG, Nidau, Schweiz) fotografiert. Die Bilder wurden digital direkt in das Computerprogramm Axiovision® 4.5 (Karl Zeiss, Göttingen, Deutsch-

land) importiert, mittels Referenzstrecke kalibriert und anschließend vermessen (vgl. Abbildung 12).

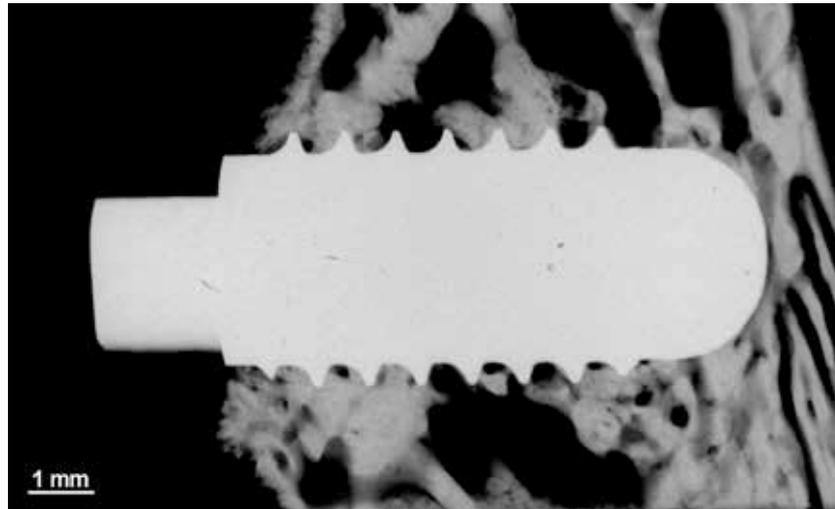


Abbildung 12: Bild einer digitalisierten Kontaktströntgenaufnahme.

### 2.9.2 Markierung der Region of Interest (ROI)

Die histomorphometrische Auswertung begann mit der Definition des für die Messungen relevanten Bereichs (Region of Interest = ROI). Die Grenzen dieses Bereiches wurden von Hand markiert (vgl. Abbildung 13).

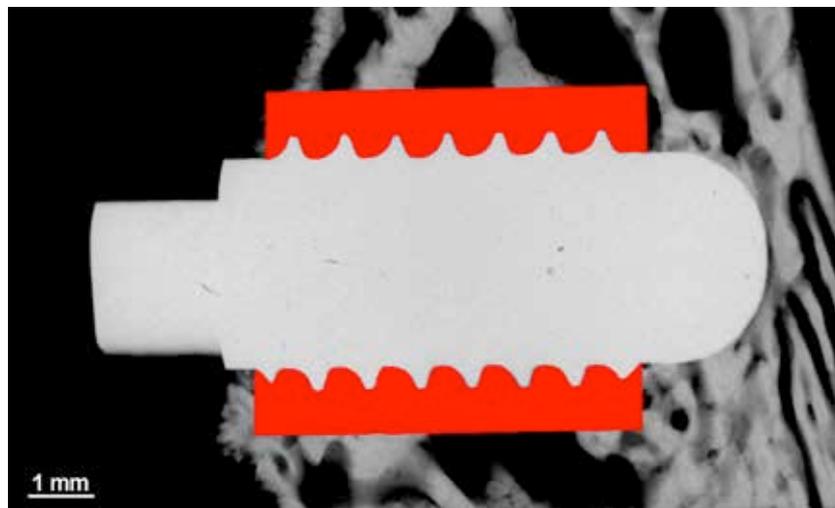


Abbildung 13: Darstellung einer manuellen ROI-Markierung.

Die ROI setzte sich aus den 2 rot markierten Teilflächen zusammen. Diese wurden entlang der Längsachse der Implantate jeweils oral und vestibulär durch den obersten und untersten Gewindegang, durch die Implantatoberfläche und durch eine im Abstand von 1 mm zur Implantatoberfläche eingezeichnete Linie begrenzt.

Innerhalb dieser ROI wurden in den folgenden Schritten die Parameter Bone Density und Bone Implant Contact-Ratio bestimmt.

Bei der manuellen Markierung der ROI musste bei der Einzeichnung der Hilfslinien, welche die ROI an der Implantatoberfläche begrenzten, ein Streuartefakt (eigentlich ein „partial volume effect“) berücksichtigt werden. Dieser entstand aufgrund der zylindrischen Form der Implantate die trotz aller Bemühungen nie genau am Äquator geschnitten werden konnten. Dadurch konnte es auf den digitalisierten Kontaktradiografien zu unscharfen Übergängen zwischen Implantatoberfläche und umliegenden Gewebe kommen, wenn Gewebe- und Implantatanteile übereinander zu liegen kamen.

### **2.9.3 Berechnung von Bone Density und Bone to Implant Contact-Ratio**

Innerhalb der rot markierten ROI wurden der prozentuale Flächenanteil des mineralisierten Knochens (Bone Density), sowie der prozentuale Knochenanteil, welcher der Implantatoberfläche direkt anlag (BIC-Ratio), bestimmt.

Für die Berechnung dieser histomorphometrischen Parameter wurden die digitalisierten Bilder der Kontaktradiografien, auf denen die ROI markiert wurde, in das Computerprogramm KS400® (Karl Zeiss, Göttingen, Deutschland) importiert. Zunächst definierte man diejenigen Graustufenwerte (Schwellenwertverfahren), welche mineralisierten Knochen darstellten. Wie aus Abbildung 14 ersichtlich ist, erkannte das Programm KS400 anschließend anhand dieser festgelegten Schwellenwerte sowohl knöcherne, als auch nicht knöcherne Areale.

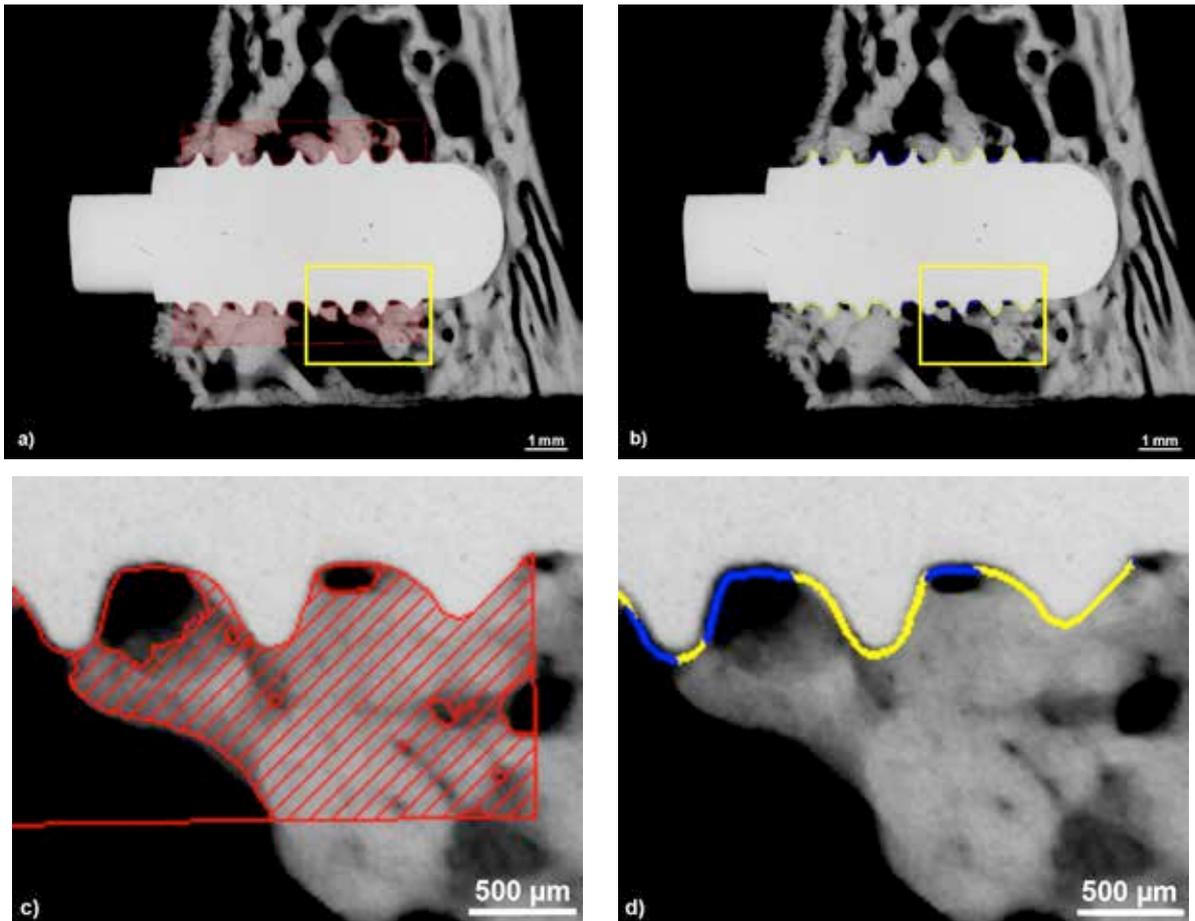


Abbildung 14: a): Beispiel eines Abschnittes, in welchem der mineralisierte Knochenanteil mit einem maximalen Abstand von 1 mm zur Implantatoberfläche berechnet wurde (rot schraffierte Fläche). Die Angabe des Wertes der Bone Density erfolgte durch den Prozentanteil der erkannten Knochenfläche innerhalb der ROI. b): Beispiel einer Bone Implant Contact-Ratio Berechnung. Die gelbe Linie kennzeichnete direkten, die blaue Linie keinen direkten Knochenkontakt an der Implantatoberfläche. Der Wert der BIC-Ratio wurde durch den Anteil an direktem Knochenkontakt (in %) der Gesamtlänge der gelben und blauen Linie angegeben. c): Vergrößerung aus a). d): Vergrößerung b).

#### 2.9.4 Statistische Auswertung

Aufgrund der geringen Probenanzahl (jeweils ein Ti-SLA- und ein  $ZrO_2$ -Implantat pro Tier) wurde im Rahmen der statistischen Auswertung der morphometrisch erhobenen Daten auf einen tierbezogenen Vergleich der berechneten Werte für Ti-SLA und  $ZrO_2$  jeweils innerhalb eines Tieres verzichtet. Die Tatsache, dass die ossäre Integration der Probekörper in jedem einzelnen Tier unterschiedlich ausgeprägt sein konnte (vgl. 2.7.3), wurde somit vernachlässigt und es wurden die Werte von allen untersuchten Titan- und Zirkoniumdioxidimplantaten miteinander verglichen.

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SigmaStat Version 3.0, SigmaPlot Version 8.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) ausgewertet. Zunächst bestimmte man den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler. Soweit eine Normalverteilung vorlag und der Equal Varianz Test positiv ausfiel, erfolgte die statistische Auswertung mittels des T-Tests nach Student. Lag keine Normalverteilung vor oder fiel der Equal-Varianz-Test negativ aus, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Das Konfidenzintervall betrug jeweils 95%, bei einem  $\alpha$ -Fehler von 0,05.

Statistisch erfasst wurde folgender Parameter:

- Vergleich BIC-Ratio, Bone Density zwischen Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> jeweils innerhalb der 4, 8, 12 Wochengruppe.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische und radiologische Untersuchung

##### 3.1.1 Klinische Untersuchung

Von den zu Beginn der Studie 96 eingesetzten Implantaten (48x ZrO<sub>2</sub>, 48x Ti-SLA) gingen 8 Implantate (5x ZrO<sub>2</sub>, 3x Ti-SLA) während der Einheilphase verloren, wobei 6 Probekörper für die biomechanischen Ausdrehversuche und 2 für die histologischen/histomorphometrischen Untersuchungen vorgesehen waren (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl der verlorenen Implantate.

Gruppe	Implantatmaterial	Anzahl verlorener Implantaten
4 Wochen	Ti-SLA	0
	ZrO <sub>2</sub>	1
8 Wochen	Ti-SLA	1
	ZrO <sub>2</sub>	2
12 Wochen	Ti-SLA	2
	ZrO <sub>2</sub>	2

Die restlichen Implantate waren zu den jeweiligen Euthanasiezeitpunkten (4, 8, 12 Wochen) alle stabil im Knochen integriert und zeigten klinisch keine Anzeichen einer mangelhaften knöchernen Integration.

Nach 4 Wochen waren bei den meisten Präparaten ausgedehnte Dehiszenzen der Gingiva im Bereich der vorangegangenen chirurgischen Eingriffe erkennbar. Diese Beobachtung traf sowohl für die Keramik-, als auch für die Titanimplantate zu (vgl. Abbildung 15).



Abbildung 15: Beispiel einer ausgeprägten Gingiva-Dehiszenz innerhalb der 4-Wochengruppe. Erkennbar waren das hintere und das mittlere Implantat (jeweils Ti-SLA) mit aufgesetzten PEEK-Kappen.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurden im Rahmen der Euthanasie der Schweine der 4-Wochengruppe auch die Tiere der 8- und 12-Wochengruppe in den Stallungen der Außenstelle Fürholzen erneut sediert und klinisch untersucht. Bei den Versuchstieren, bei denen ausgedehnte Wundheilungsstörungen und die aufgebrachten PEEK-Kappen ohne chirurgischen Eingriff zugänglich waren, wurden diese Kappen entfernt und die Implantate und das peri-implantäre Gewebe mit Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , 0,1%) gereinigt und mit NaCl-Lösung gespült. Bei einem Tier (242) war nur eine minimale Dehiszenz erkennbar. Aus diesem Grund wurde bei diesem Tier auf eine Kappenentfernung verzichtet.

Nach 8 Wochen waren immer noch bei mehreren Implantaten leicht ausgeprägte Wundheilungsstörungen feststellbar (vgl. Abbildung 16). Nach 12 Wochen waren nur noch vereinzelt leichte Dehiszenzen zu beobachten.



Abbildung 16: Beispiel einer gering ausgeprägten Dehiszenz innerhalb der 8-Wochengruppe. Nach vollständiger präparativer Entfernung des restlichen Weichgewebes von den Kieferpräparaten waren zu allen Untersuchungszeitpunkten bei beiden Implantatmaterialien, unterschiedlich stark ausgeprägte Knochenresorptionen im Bereich des krestalen Implantatabschnittes bzw. der Implantatschulter erkennbar (vgl. Abbildung 17).

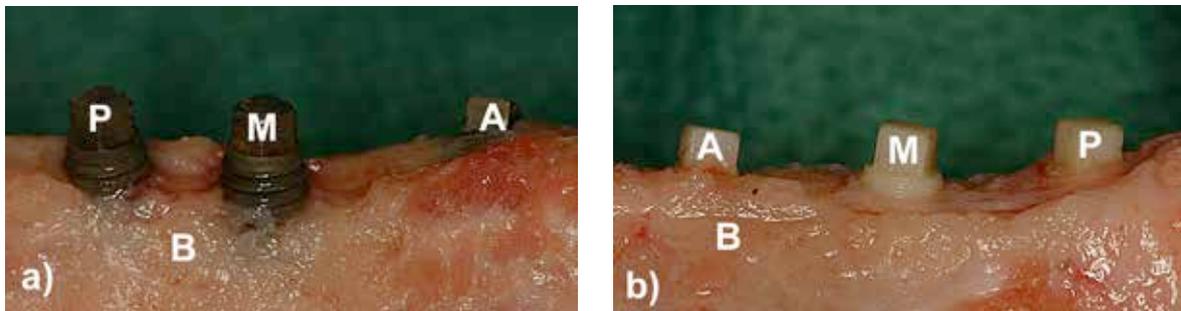


Abbildung 17: Deutlich erkennbar war der unterschiedlich starke horizontale Knochenabbau (Tier 242). Deutlich stärkere Knochenresorptionen bei den Ti-SLA Implantaten (a), die in die linke Kieferhälfte eingedreht wurden, als bei den  $ZrO_2$  Implantaten (b), die in die Gegenseite inseriert wurden (Implantatposition: P: posterior, M: medial, A: anterior; B: Knochen)

Bezüglich der Ausprägung und der Häufigkeit der Knochenresorptionen waren die Titanimplantate stärker betroffen als die Zirkoniumdioxidimplantate (vgl. Tabelle 5, Tabelle 6, Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20).

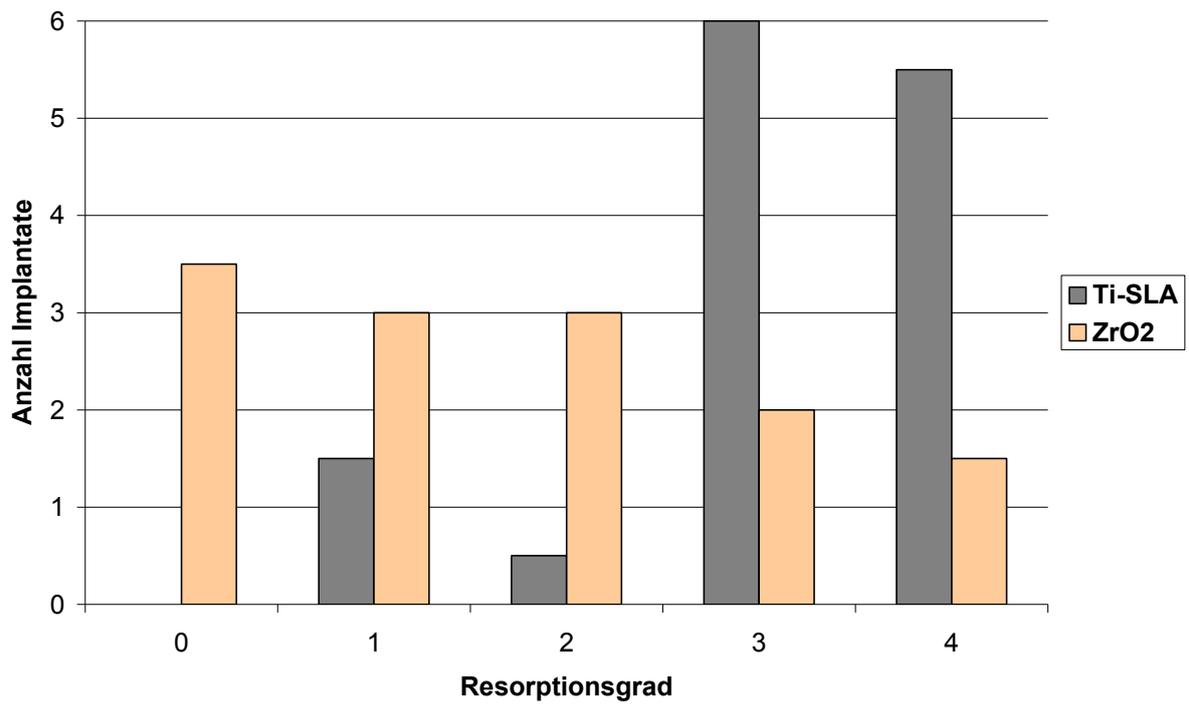


Abbildung 18: Krestale Knochenresorptionen oral und vestibulär nach 4 Wochen.

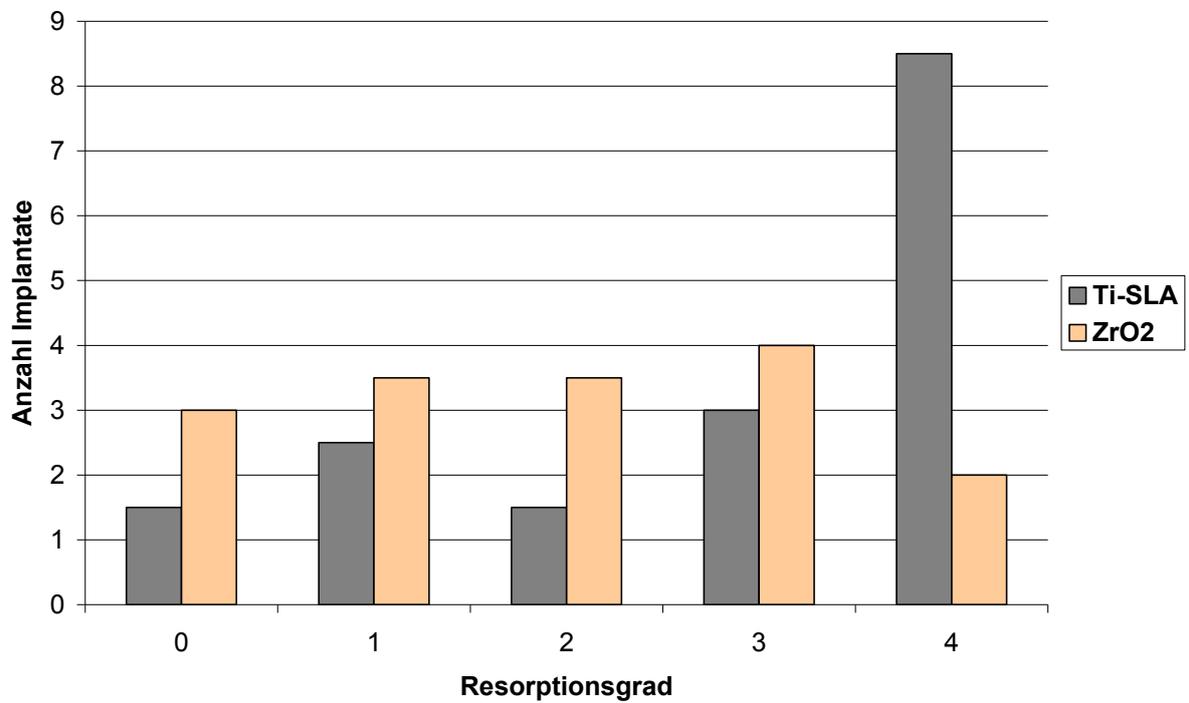


Abbildung 19: Krestale Knochenresorptionen oral und vestibulär nach 8 Wochen.

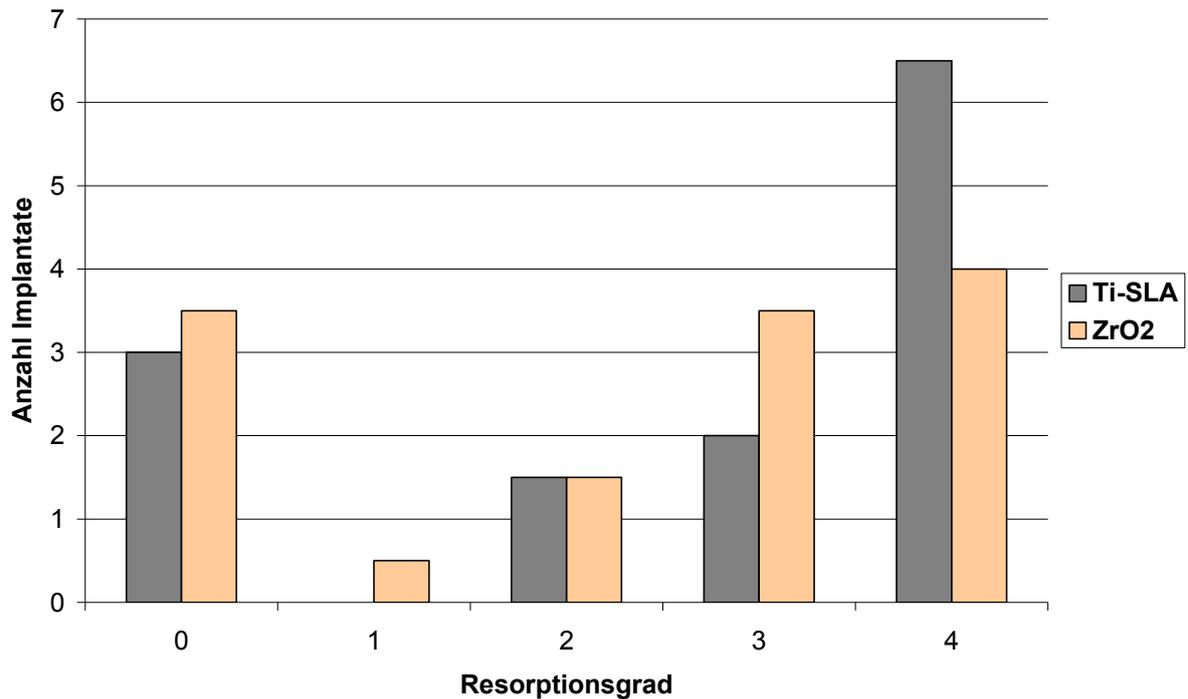


Abbildung 20: Krestale Knochenresorptionen oral und vestibulär nach 12 Wochen.

### 3.1.2 Radiologische Untersuchung

Bei der Begutachtung der Röntgenbilder war festzustellen, dass die meisten Probestkörper radiologisch direkten Kontakt zum angrenzenden Knochen zeigten und daher als erfolgreich integriert bezeichnet werden konnten (vgl. Abbildung 21). Bei 9 Probestkörpern (7x ZrO<sub>2</sub>, 2x Ti-SLA) waren ausgedehnte peri-implantäre Resorptionen des krestalen Knochens bzw. war radiologisch kein direkter Implantat-Knochenkontakt erkennbar (vgl. Abbildung 21 c). Da diese Implantate bei den biomechanischen Ausdrehversuchen Messwerte von unter 15 Ncm aufwiesen, wurden sie nicht als knöchern integriert eingestuft und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

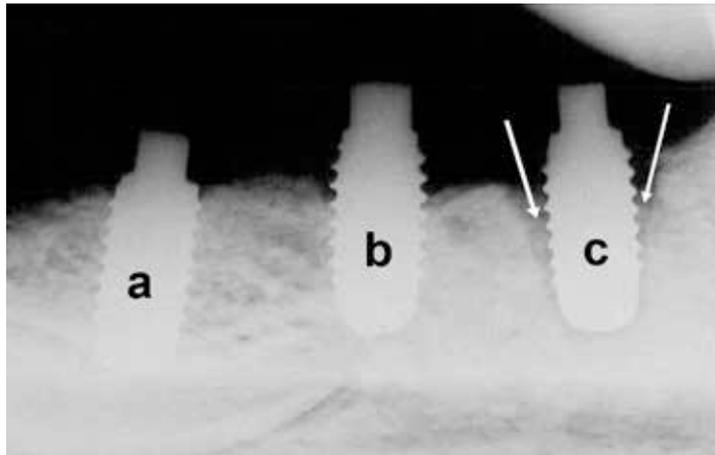


Abbildung 21: Beispiel für radiologisch direkten Kontakt zwischen Implantaten (a, b) und umliegenden Knochen. Implantat c zeigte radiologische Aufhellungen (Pfeile) im Bereich der Gewindegänge.

Analog zu den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen (vgl. 3.1) waren zu allen Untersuchungszeitpunkten, sowohl bei den Titan- als auch bei den Keramikimplantaten, unterschiedlich stark ausgeprägte krestale Knochenresorptionen erkennbar (vgl. Abbildung 22).

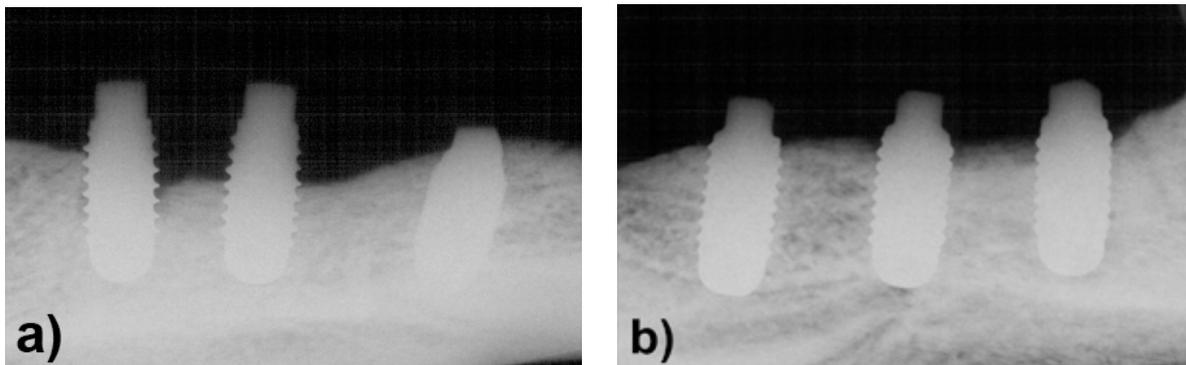


Abbildung 22: a): Dargestellt sind 3 Ti-SLA-Implantate der linken Kieferseite von Tier 242. Deutliche Knochenresorptionen im Bereich der Implantatschulter am hinteren und mittleren Implantat. b):  $ZrO_2$ -Implantate der rechten Kieferseite von Tier 242. Geringerer horizontaler Knochenabbau als auf der Gegenseite (vgl. Abbildung 17).

### 3.1.3 Statistische Auswertung

Innerhalb der 4-Wochengruppe zeigten die Titanimplantate einen statistisch signifikant höheren oralen und vestibulären Knochenabbau als die Zirkoniumdioxidimplantate. Nach 8 Wochen konnte man nur bezüglich der oralen Resorptionen von einem signifikanten Unterschied ausgehen, wobei man anhand des p-Wertes auch auf der vestibulären Implantatseite tendenziell einen Unterschied unterstellen konnte. Inner-

halb der 12-Wochengruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Materialien (vgl. Tabelle 5, Tabelle 6).

Tabelle 5: Orale Knochenresorptionen. Statistisch signifikante Unterschiede sind blau markiert.

Gruppe	Material	Probenzahl	p-Werte
4 Wochen	Ti-SLA	14	0,022
	ZrO <sub>2</sub>	12	
8 Wochen	Ti-SLA	17	0,069
	ZrO <sub>2</sub>	17	
12 Wochen	Ti-SLA	13	0,566
	ZrO <sub>2</sub>	13	

Tabelle 6: Vestibuläre Knochenresorptionen. Statistisch signifikante Unterschiede sind blau markiert.

Gruppe	Material	Probenzahl	p-Werte
4 Wochen	Ti-SLA	13	0,002
	ZrO <sub>2</sub>	14	
8 Wochen	Ti-SLA	17	0,031
	ZrO <sub>2</sub>	16	
12 Wochen	Ti-SLA	13	0,423
	ZrO <sub>2</sub>	13	

### 3.2 Biomechanische Untersuchungen

Da von den 64 Implantaten, die für die biomechanischen Ausdrehversuche vorgesehen waren, 6 Probekörper (4x ZrO<sub>2</sub>, 2x Ti-SLA) während der Einheilphase verloren gingen, der Vierkantkopf von einem Keramikimplantat beim Einspannen in die Ausdrehvorrichtung frakturierte und man bei Tier 234 auf die histologischen Untersuchungen verzichtete, wurden insgesamt 59 Implantate für die biomechanische Untersuchung vorgesehen. Davon mussten 9 Implantate wegen primärer Lockerung (Ausdrehmoment < 15 Ncm) ausgesondert werden.

#### 3.2.1 Messergebnisse Maximum Torque Out

Die beobachteten Messwerte waren nach 4 Wochen am geringsten. Innerhalb der 8-Wochengruppe erreichten die ZrO<sub>2</sub>-Implantate Werte von knapp über 100 Ncm (vgl. Abbildung 23, Abbildung 24). In 3 Fällen war der Grad der Osseointegration so stark ausgeprägt, dass die Probekörper während der Ausdrehmanöver frakturierten. Innerhalb der 12-Wochengruppe waren für die Keramikimplantate Ergebnisse bis zu

einem Wert von 90 Ncm messbar (vgl. Abbildung 23, Abbildung 24). 4 Probekörper frakturierten aufgrund der besonders stabilen knöchernen Integration.

Obwohl man im Rahmen der statistischen Auswertung jeweils Zirkoniumdioxid und Titan innerhalb des gleichen Tieres miteinander verglich (vgl. 2.7.3, 3.2.2) wurden im Folgenden auch die Mittelwerte der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte erwähnt, wobei

auf einen Vergleich der Werte für Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> innerhalb desselben Tieres verzichtet wurde.

Die Mittelwerte innerhalb der 4-Wochengruppe waren für beide Materialien am geringsten. Anschließend stiegen die Werte nach 8 Wochen an und nahmen nach 12 Wochen wieder geringfügig ab (vgl. Abbildung 23).

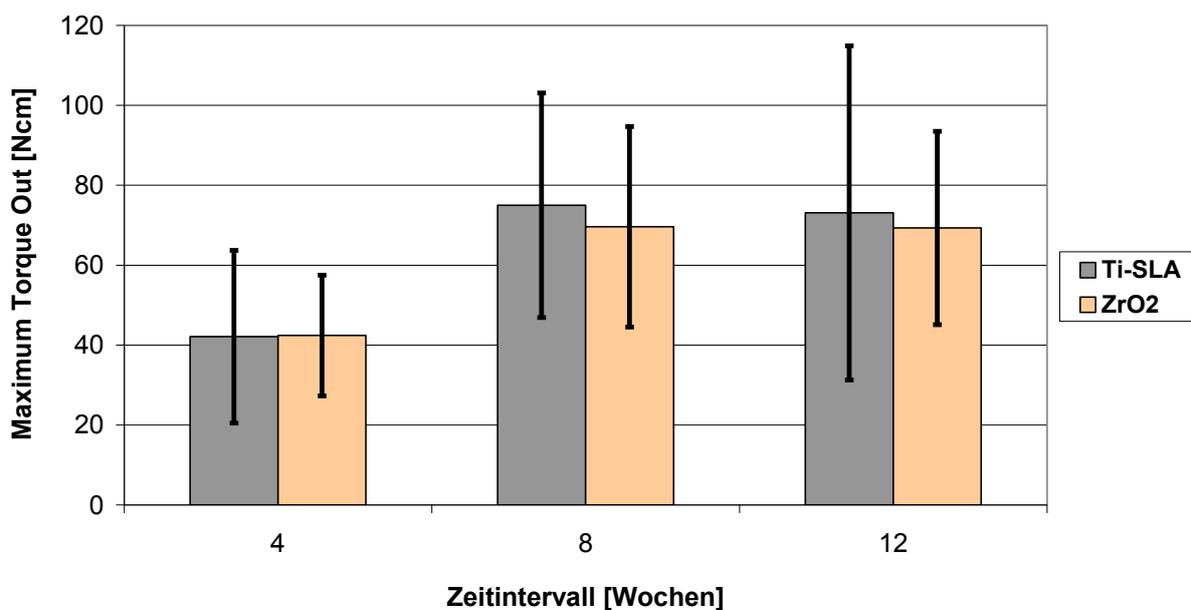


Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichungen. Ti-SLA: 42,1 ± 21,6 Ncm (4 Wochen), 75,0 ± 28,1 Ncm (8 Wochen), 73,1 ± 41,8 Ncm (12 Wochen); ZrO<sub>2</sub>: 42,4 ± 15,1 Ncm (4 Wochen), 69,6 ± 25,1 Ncm (8 Wochen), 69,3 ± 24,2 Ncm (12 Wochen). Anzahl (n) der untersuchten Probekörper: 4 Wochen n = 15; 8 Wochen n = 20; 12 Wochen n = 15.

Die Streuung der Werte, die demselben Tier entstammten war geringer als die Gesamtstreuung des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes (vgl. Abbildung 24).

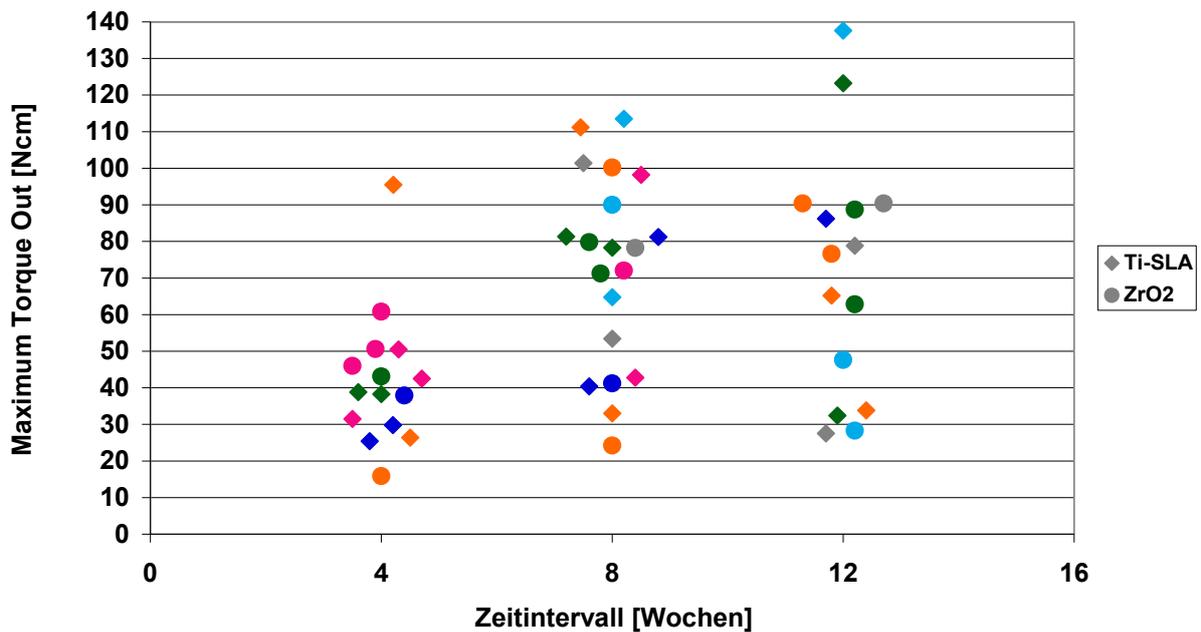


Abbildung 24: Grafische Darstellung der erhaltenen individuellen Maximum Torque Out Werte von beiden Implantatmaterialien ( $ZrO_2$  und Ti-SLA). Für jeden Untersuchungszeitpunkt sind diejenigen Werte, die demselben Tier entstammen mit der gleichen Farbe markiert.

### 3.2.2 Statistische Auswertung

Infolge der zuvor beschriebenen Implantatverluste konnten die Daten von 4 Tieren nach 4 Wochen, von 6 Tieren nach 8 Wochen und von 4 Tieren nach 12 Wochen ausgewertet werden.

Aufgrund der breiten Streuung der Konfidenzintervalle innerhalb der 4- und 12-Wochengruppe konnte für diese Untersuchungszeitpunkte keine sinnvolle Aussage bezüglich eines Unterschiedes oder einer Gleichheit zwischen beiden Materialien gemacht werden. Innerhalb der 8-Wochengruppe war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Titan und  $ZrO_2$  feststellbar (vgl. Tabelle 7, Abbildung 25).

Tabelle 7: Wochenmittelwerte und Grenzen der Konfidenzintervalle. n = Anzahl der ausgewerteten Tiere, KI unten = untere Grenze der Konfidenzintervalle, KI oben = obere Grenze der Konfidenzintervalle.

Gruppe	n	Mittelwert	KI unten	KI oben
4 Wochen	4	-4,82	-47,79	38,16
8 Wochen	6	-5,1	-13,86	3,66
12 Wochen	4	-7,61	-109,28	94,05

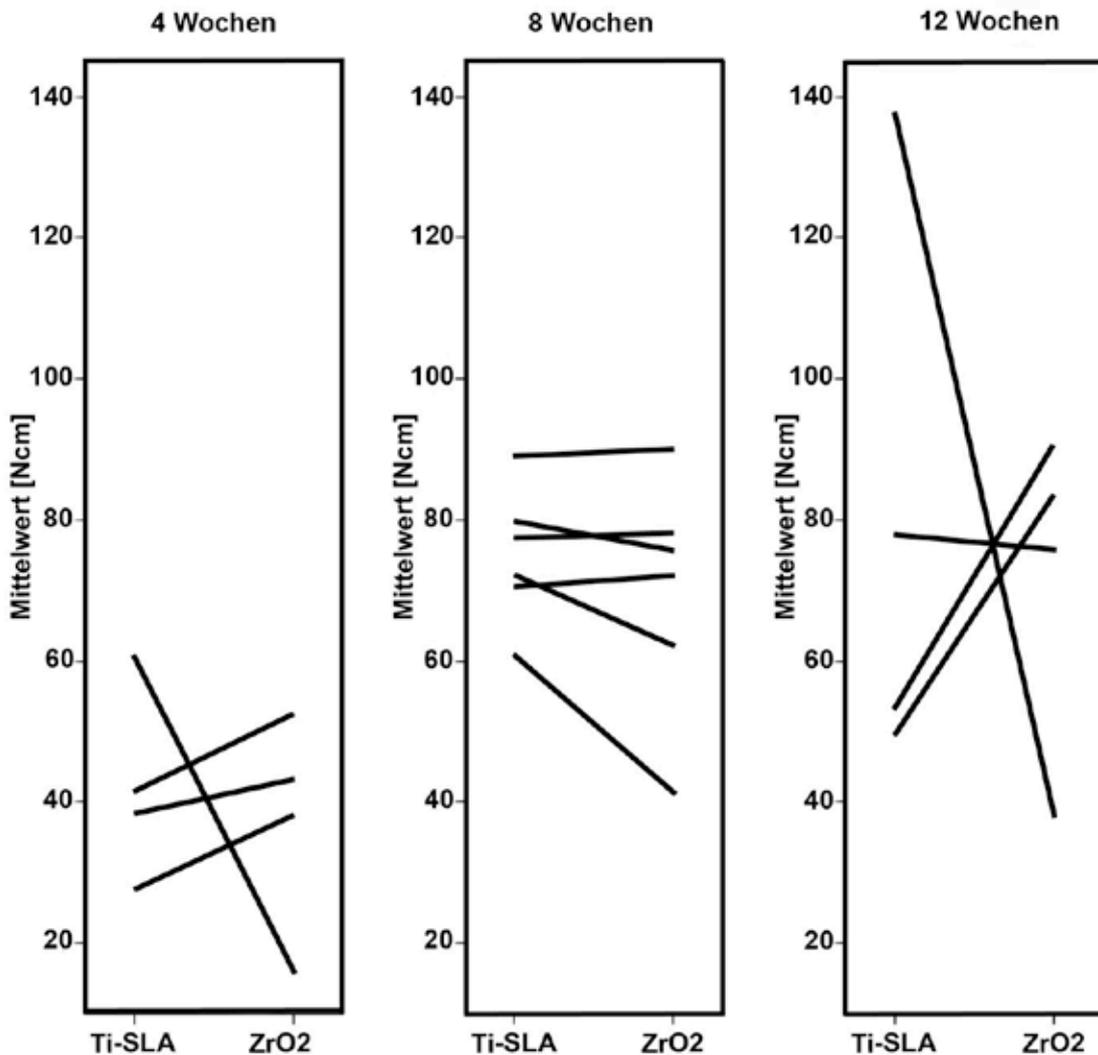


Abbildung 25: Zusammenhang der Mittelwerte (Maximum Torque Out) für Ti-SLA bzw. für ZrO<sub>2</sub>-Implantate innerhalb des gleichen Empfängers, dargestellt durch Anfang- und Endpunkt einer schwarzen Linie.

### 3.3 Histologische Untersuchungen

Von den ursprünglich 32 Implantaten, die für die histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen vorgesehen waren, gingen 2 Probekörper (1x ZrO<sub>2</sub>, 1x Ti-SLA) während der Einheilphase verloren. Diese beiden Implantate wurden in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt. Da bei Tier 234 alle Implantate den biomechanischen Ausdrehversuchen zugeführt wurden, hat man insgesamt 28 Implantate untersucht.

### Direkte Knochenanlagerung

Direkte Knochenanlagerung an die Oberfläche der Probekörper ließ sich sowohl in Bereichen mit trabekulären Knochenanteilen als auch entlang von Zonen, die hauptsächlich aus Knochenmark bestanden, beobachten (vgl. Abbildung 26). Bei einem Präparat konnten mehrkernige Riesenzellen direkt auf der Oberfläche eines Zirkoniumdioxidimplantates erkannt werden (vgl. Abbildung 26c). Dieser Befund war jedoch selten und kam nur bei einem geringen Bruchteil der untersuchten Zirkoniumdioxidoberflächen vor.

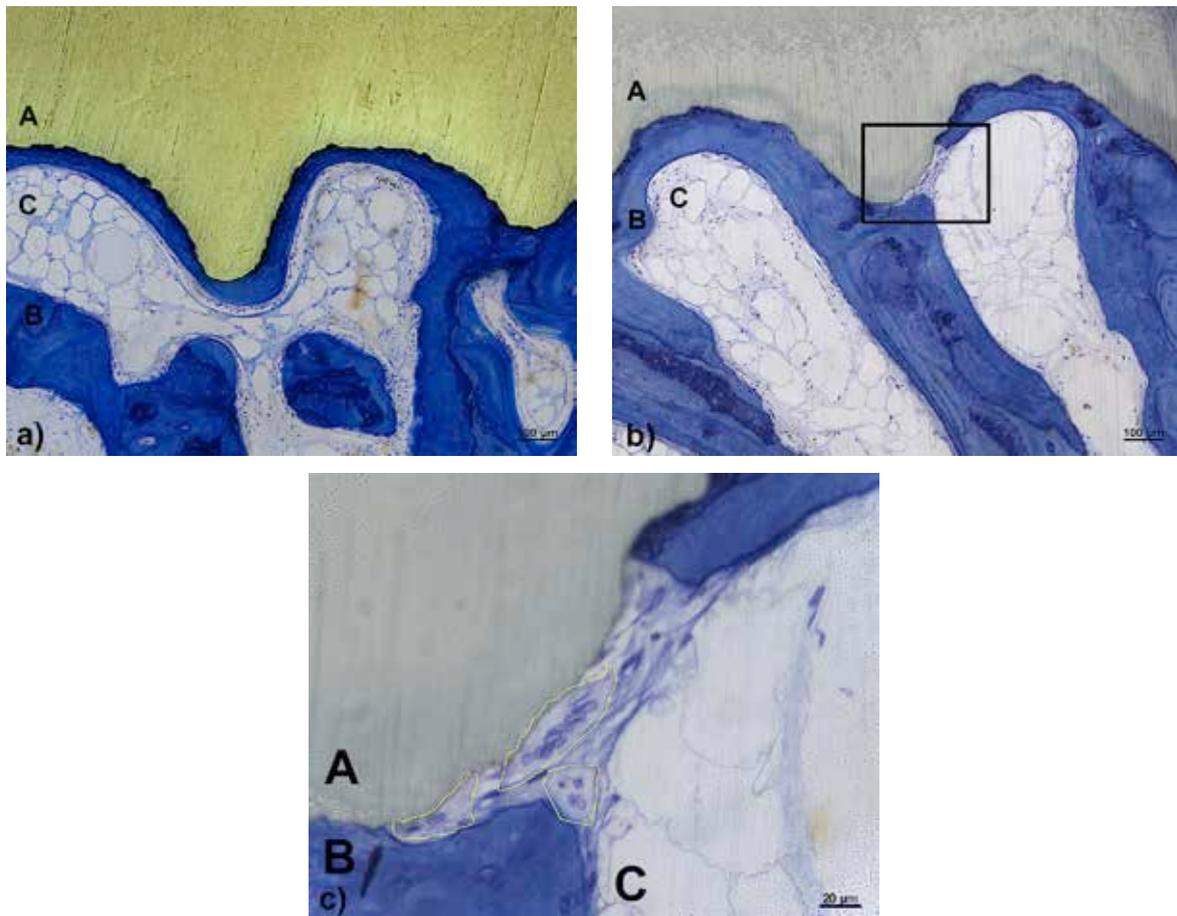


Abbildung 26: a): Vollständig osseointegrierter Gewindeabschnitt eines Ti-SLA-Implantates. Toluidinblaufärbung. b): Vollständige knöcherne Integration eines ZrO<sub>2</sub>-Implantates, mit direktem Kontakt zwischen Implantatoberfläche und Knochengewebe. Toluidinblaufärbung. c): Vergrößerung aus b): mehrkernige Riesenzellen (evtl. Osteoklasten; Umriss gelb markiert), die direkt der Oberfläche eines ZrO<sub>2</sub>-Implantates aufliegen. Toluidinblaufärbung. A: Implantat, B: trabekulärer Knochen, C: Knochenmark.

Physiologischer Knochenumbau war in kortikalen Bereichen erkennbar, die durch die Präparation des Implantatbettes verletzt wurden. In Abbildung 27 sind vollständig osseointegrierte Gewindeabschnitte von  $ZrO_2$ -Implantaten erkennbar, die von mineralisierter Knochensubstanz umgeben waren. Ebenfalls noch erkennbar ist der, durch die Präparation des Implantatbettes entstandene Defekt, der im Verlauf der Einheilung mit neuer Knochensubstanz aufgefüllt wurde. Der neu gebildete Knochen wurde zunehmend dichter und es fanden sich vermehrt Osteone in direkter Umgebung der Implantatoberfläche (vgl. Abbildung 27, 3.4).

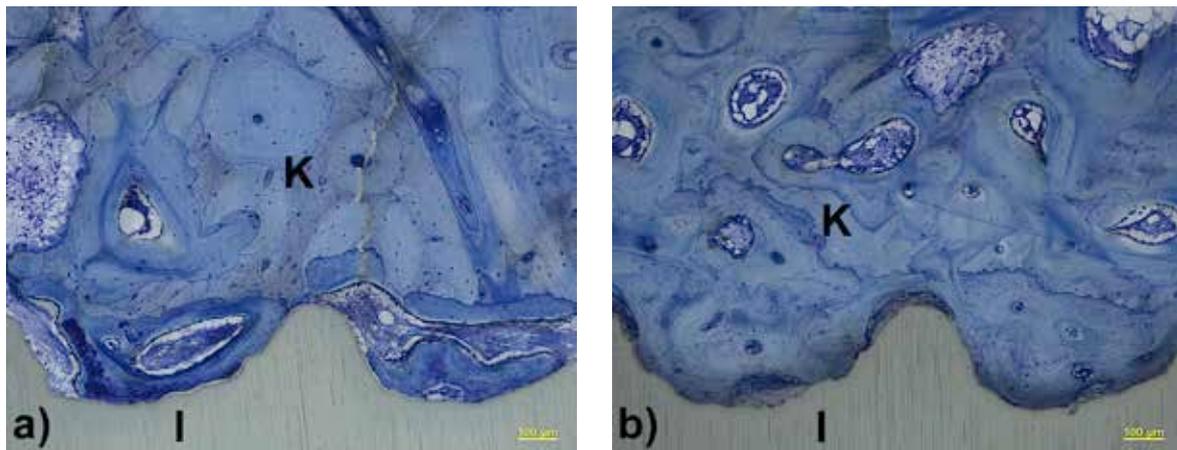


Abbildung 27: Knochenneubildung in unmittelbarer Umgebung eines  $ZrO_2$ -Implantates nach 4 Wochen (a) und nach 12 Wochen (b). K: Knochen; I: Implantat.

Bei Implantation in die Bereiche der Extraktionsalveolen konnte ebenfalls eine direkte Knochenanlagerung beobachtet werden. In diesen Fällen waren auch oftmals die verschiedenen Stufen der physiologischen Knochenneubildung unterscheidbar (vgl. Abbildung 28).

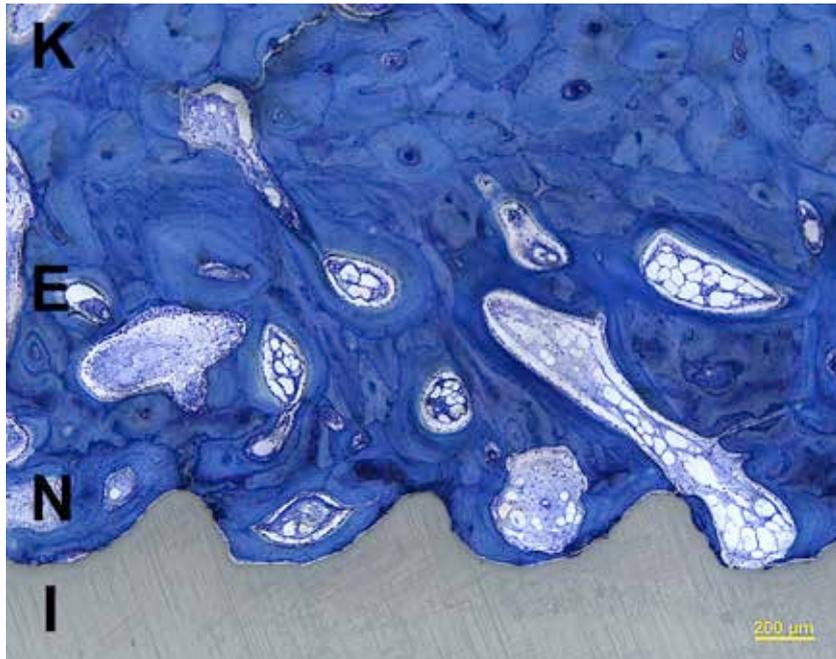


Abbildung 28: Verschiedene Stufen der Knochenneubildung in der Umgebung eines  $ZrO_2$ -Implantates (I). Erkennbar waren der ursprüngliche, ausdifferenzierte Knochen (K), der Knochenanteil, der nach der Extraktion der Zähne im Bereich der Alveole (E) gebildet wurde, sowie das neue Knochengewebe (N), das den Raum zwischen Implantatoberfläche und Implantatbettbohrung ausfüllte. Toluidinblaufärbung.

### **Gestörte bzw. unvollständige Knochenanlagerung**

Die Osseointegration wurde in solchen Fällen als ungenügend bezeichnet, bei denen die Implantatoberfläche nicht von knöchernem Gewebe, sondern von nicht mineralisiertem Bindegewebe umgeben war (vgl. Abbildung 29).

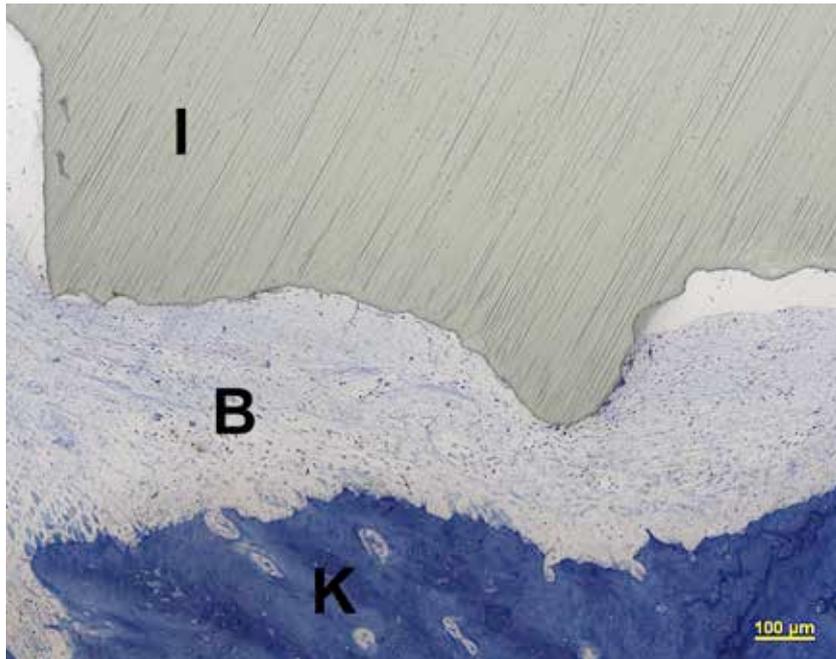


Abbildung 29: Oberer Abschnitt eines ZrO<sub>2</sub>-Implantates (I). In unmittelbarer Umgebung war nicht mineralisiertes Bindegewebe (B) erkennbar. Das mineralisierte Knochengewebe (K) hatte in diesem Bereich keinen direkten Kontakt zu der Implantatoberfläche. Toluidinblaufärbung.

Vereinzelt waren in diesen nicht knöchernen Bereichen mononukleäre Zellansammlungen zu beobachten. In diesen Fällen wurde die Verdachtsdiagnose einer entzündlichen peri-implantären Reaktion gestellt (vgl. Abbildung 30, Abbildung 31).

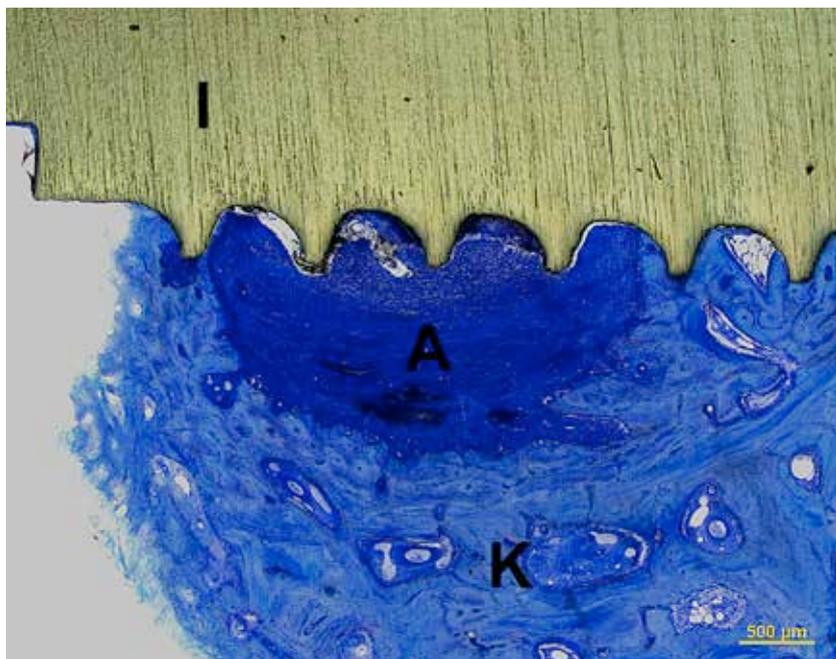


Abbildung 30: Entzündlicher peri-implantärer Prozess mit Verdacht auf Abszessbildung mit erkennbarer Osteolyse (A) am oberen Ende eines Titanimplantates (I). K: Knochengewebe. Toluidinblaufärbung.

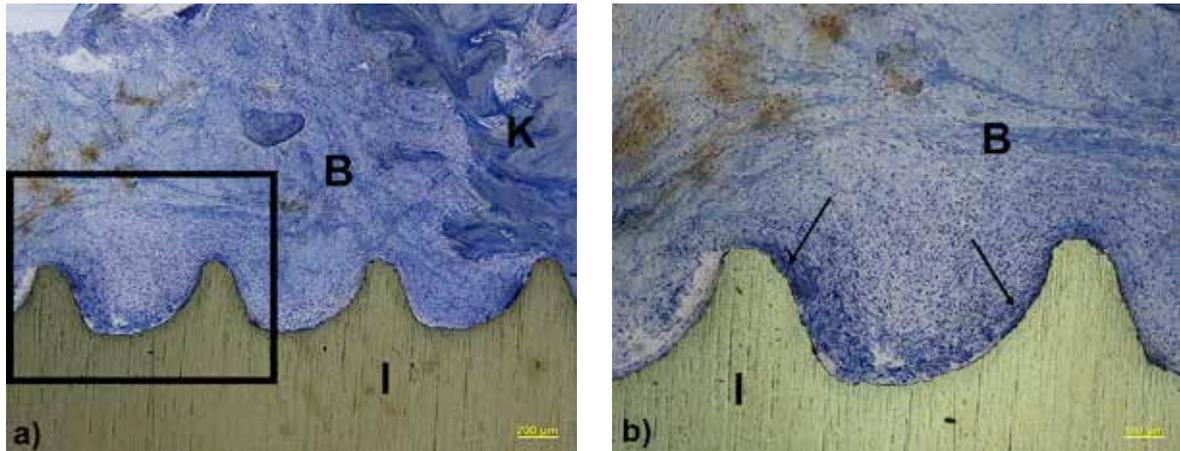


Abbildung 31: Nicht mineralisiertes Bindegewebe (B) in direkter Umgebung eines Titanimplantates (I). Ebenfalls zu erkennen war ein zellreiches, vermutlich entzündliches Infiltrat (Pfeile), das direkt auf der Oberfläche des Implantates auflag. K: Knochengewebe. Ebenfalls erkennbar waren bräunlich gefärbte Hämosiderinablagerungen, die als Hinweis auf eine Blutung während der Einbringung des Implantates gewertet wurden. b): Vergrößerung aus a). Toluidinblaufärbung.

Die Zirkoniumdioxidimplantate schienen innerhalb des gleichen Individuums eine geringere Anfälligkeit bezüglich entzündlicher Reaktionen zu haben. Abbildung 32 zeigt ein Zirkoniumdioxid- und ein Titanimplantat, welche in die Maxilla von Tier 243 inseriert wurden. Im peri-implantären Gewebe des Titanimplantates fand sich deutlich mehr entzündliches, mononukleäres Infiltrat als beim  $ZrO_2$ -Implantat.

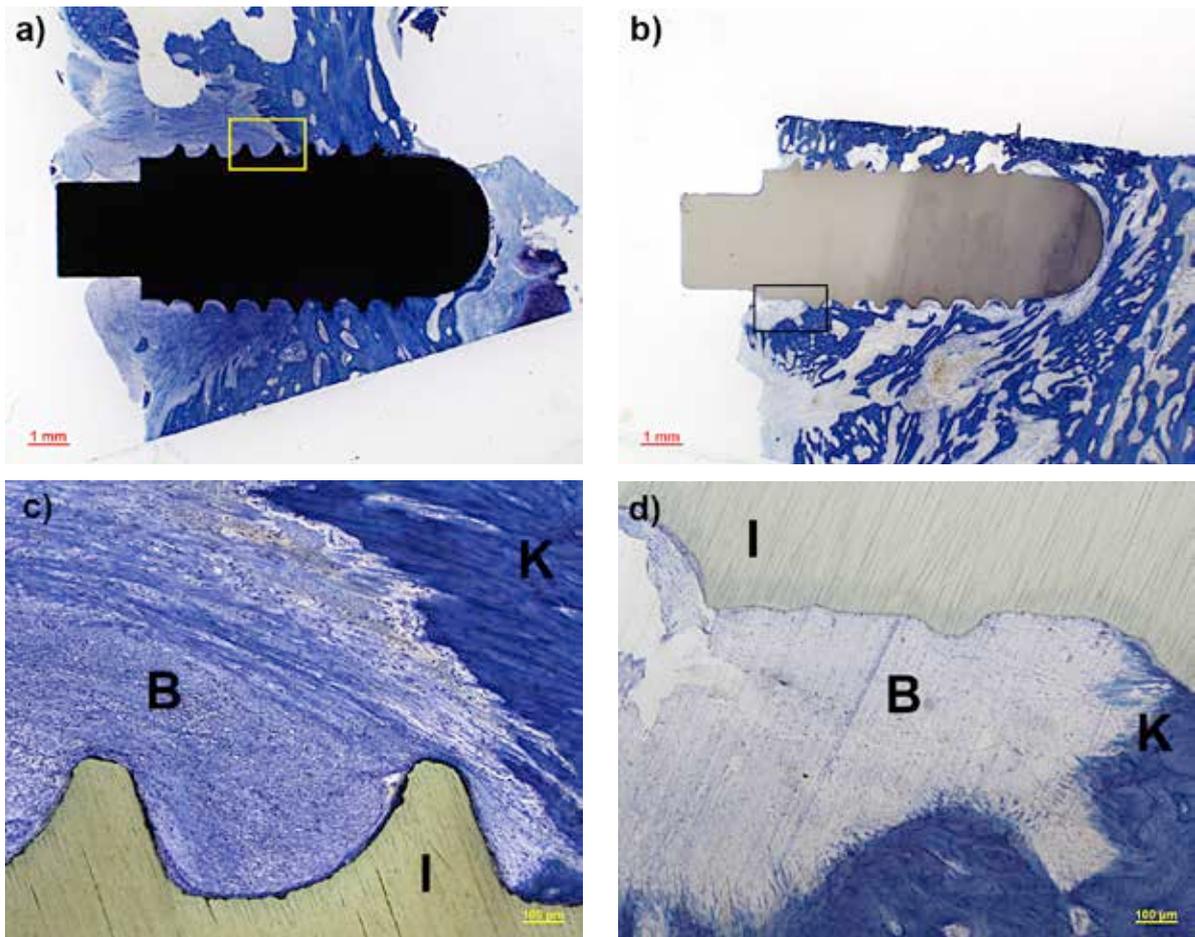


Abbildung 32: a): Ti-SLA-Implantat (Tier 243): Bindegewebsformation am oberen Ende des Implantates. Deutlich vermehrte Ansammlung des vermutlich entzündlichen Infiltrates. Ebenfalls auffällig war die relativ unregelmäßig ausgebildete Kante des Alveolarknochens, die vereinzelt von Osteoklasten gesäumt war. Morphologisch ließ dieses Bild eine lokale Osteomyelitis vermuten. Toluidinblaufärbung. b):  $ZrO_2$ -Implantat (Tier 243): Es war relativ wenig zellreiches, mononukleäres, vermutlich entzündliches Infiltrat erkennbar. Toluidinblaufärbung. c) Vergrößerung aus a). d): Vergrößerung aus b). B: nicht mineralisiertes Bindegewebe, I: Implantate, K: Knochengewebe.

Eine nicht entzündlich bedingte Hemmung der direkten Knochenanlagerung an die Prüfkörper war zu beobachten, wenn ein Teil des Gewindes des jeweiligen Implantates in den verbliebenen ersten Schneidezahn, den zugehörigen Zahnhalteapparat (Desmodont) oder in die benachbarte palatinale Sutur eingedreht wurde. In all diesen Fällen bildete sich ein bindegewebeartiger Bereich zwischen Implantatoberfläche und Knochensubstanz aus, der eine direkte Knochenanlagerung an die Implantatoberfläche verhinderte (vgl. Abbildung 33).

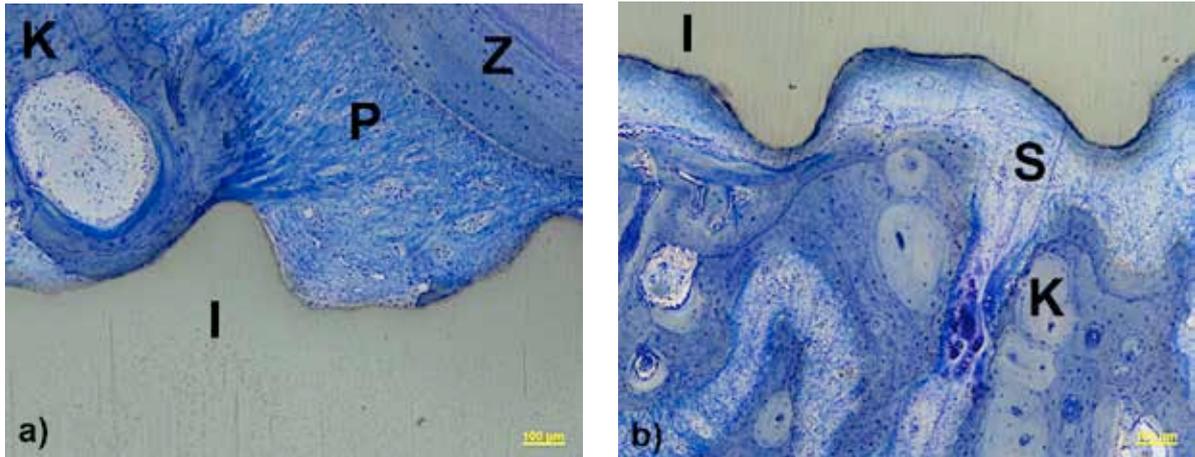


Abbildung 33: a): Ausbildung von lockerem Bindegewebe zwischen  $ZrO_2$ -Implantat (I) und verbliebenem ersten Schneidezahn (Z). Der desmodontale Faserapparat (P) beeinträchtigte in diesem Bereich die direkte Knochenanlagerung (K) an die Implantatoberfläche. Toluidinblaufärbung. b): Ausbildung von lockerem Bindegewebe zwischen  $ZrO_2$ -Implantat (I) und Knochen (K). Die Bindegewebschicht hatte direkten Kontakt zum Gewebe der palatinalen Sutur (S), die zusätzlich noch metachromatische, faserknorpelige Zellen enthielt. Toluidinblaufärbung.

Bei 6 (2x Ti-SLA, 4x  $ZrO_2$ ) der inserierten Probekörper kam es zu einer unvollständigen knöchernen Integration weil deren untere bzw. apikale Gewindeanteile in das Lumen der benachbarten Nasennebenhöhle ragten (vgl. Abbildung 34).

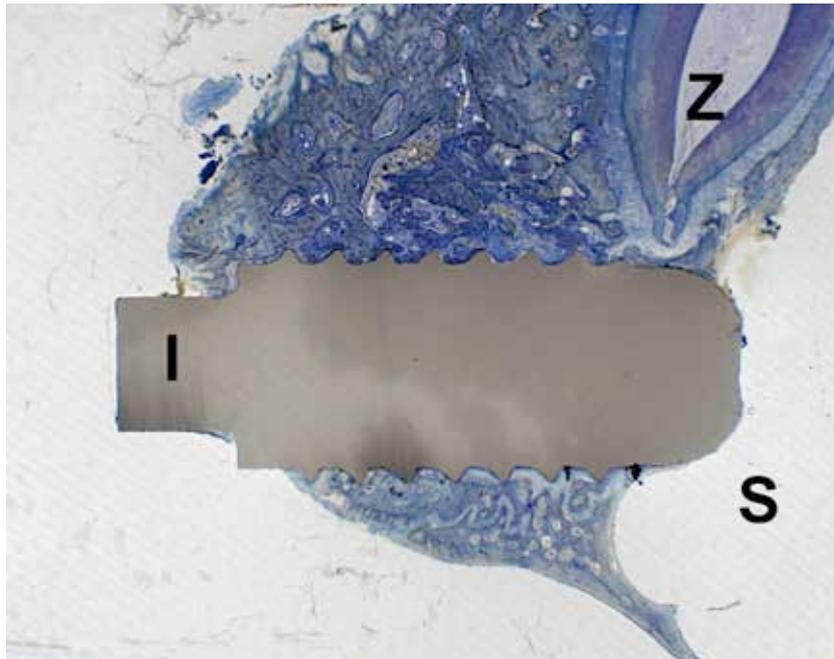


Abbildung 34: Unvollständige knöcherner Integration eines  $ZrO_2$ -Implantates, weil der apikale bzw. untere Teil des Probekörpers in den Sinus maxillaris hineinragte (I: Implantat, Z angeschnittener Frontzahn 1, S: Sinus maxillaris). Toluidinblaufärbung.

### **3.4 Morphometrische Untersuchungen**

#### **3.4.1 Bone Implant Contact-Ratio**

Die für beide Materialien gemessenen Werte waren nach 4 Wochen am geringsten. Nach 8 Wochen konnte ein relativ starker Anstieg der Bone Implant Contact-Ratio beobachtet werden. Nach 12 Wochen war für Titan noch ein leichter Anstieg der Messwerte feststellbar, der Mittelwert für Zirkoniumdioxid fiel etwas ab (vgl. Abbildung 35, Abbildung 36).

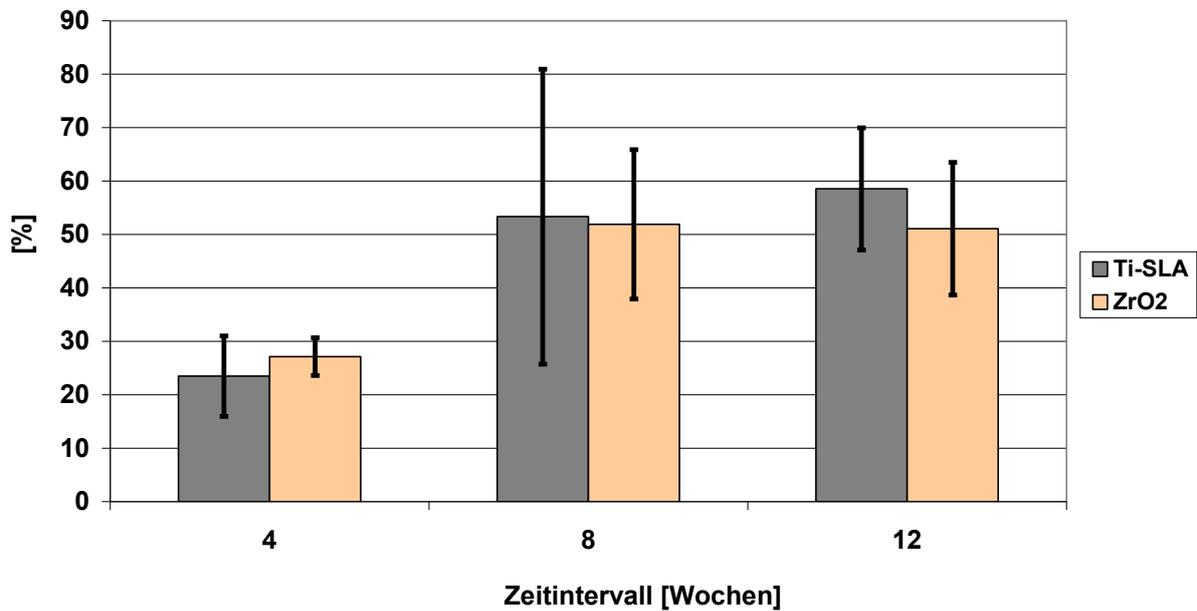


Abbildung 35: Mittelwerte und Standardabweichungen Bone to Implant Contact-Ratio. Ti-SLA:  $23,5 \pm 7,5\%$  (4 Wochen),  $53,3 \pm 27,6\%$  (8 Wochen),  $58,8 \pm 11,4\%$  (12 Wochen); ZrO<sub>2</sub>:  $27,1 \pm 3,5\%$  (4 Wochen),  $51,9 \pm 14,0\%$  (8 Wochen),  $51,1 \pm 12,4\%$  (12 Wochen). Anzahl (n) der untersuchten Probekörper: 4 Wochen n = 8; 8 Wochen n = 10; 12 Wochen n = 10.

Analog zu den Ergebnissen der biomechanischen Ausdrehversuche war die Streuung innerhalb eines Tieres geringer als die Gesamtstreuung zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

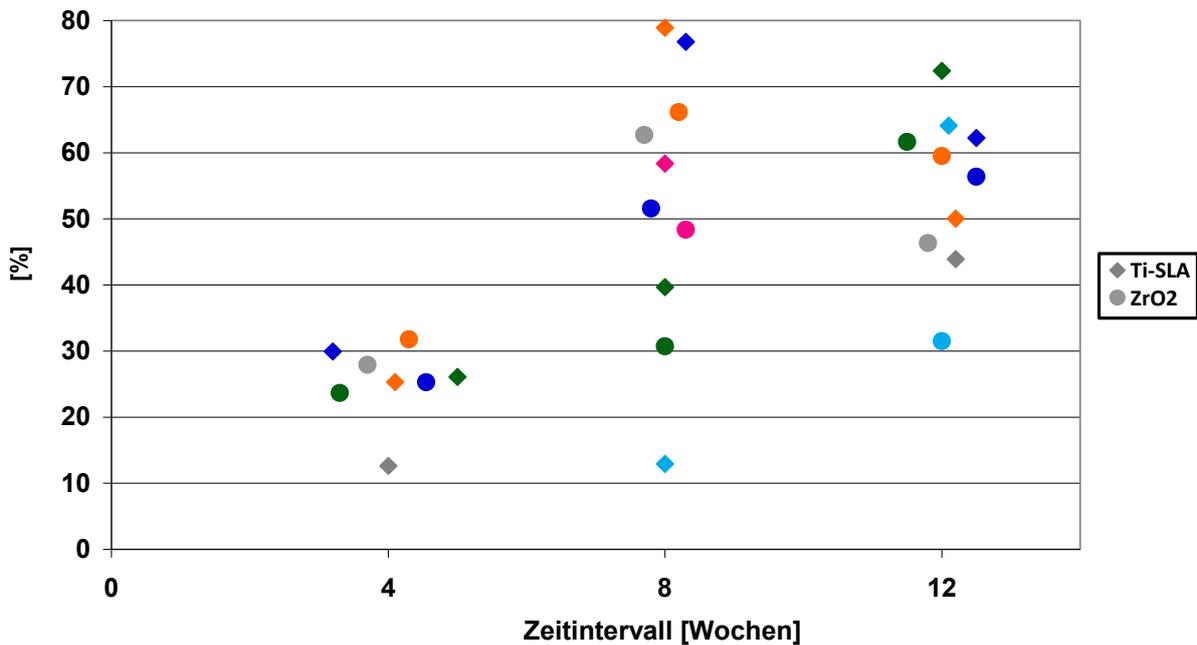


Abbildung 36: Grafische Darstellung der Ergebnisse der BIC-Ratio der  $ZrO_2$ - und Ti-SLA-Implantate. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt sind die Werte desselben Tieres mit der gleichen Farbe markiert.

### 3.4.2 Peri-Implant Bone Density

Die erhobenen Messwerte waren für beide Materialien innerhalb der 4-Wochengruppe am geringsten und stiegen im Verlauf der Untersuchungen stetig an. Nach 4 und 8 Wochen waren die Mittelwerte der Zirkoniumdioxidimplantate deutlich höher als die Werte der Titanimplantate. Erst nach einer Einheilphase von 12 Wochen näherten sich die Werte an (vgl. Abbildung 37, Abbildung 38).

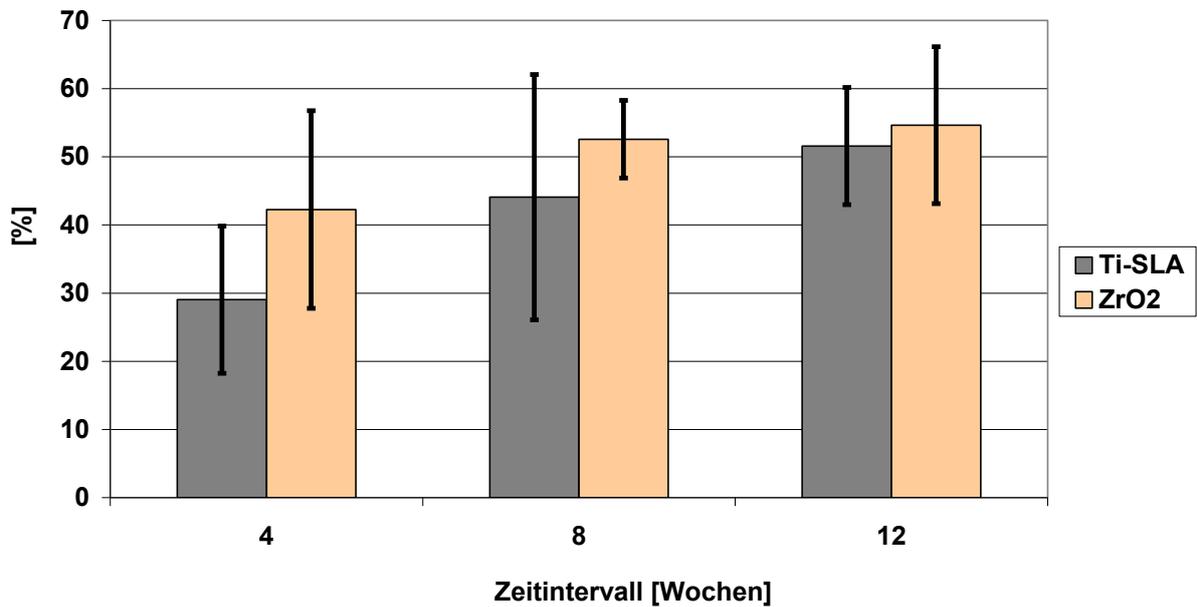


Abbildung 37: Mittelwerte und Standardabweichungen Bone Density. Ti-SLA:  $29,0 \pm 10,8\%$  (4 Wochen),  $44,1 \pm 18,0\%$  (8 Wochen),  $51,6 \pm 8,6\%$  (12 Wochen); ZrO<sub>2</sub>:  $42,3 \pm 14,5\%$  (4 Wochen),  $52,6 \pm 5,7\%$  (8 Wochen),  $54,6 \pm 11,5\%$  (12 Wochen). Anzahl (n) der untersuchten Probekörper: 4 Wochen n = 8; 8 Wochen n = 10; 12 Wochen n = 10.

Die erhobenen Messergebnisse bezüglich Bone Density stiegen im Verlauf der Untersuchungen für Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> an und unterlagen einer relativ breiten Streuung. Erneut war die Streuung der Messwerte innerhalb eines Tieres geringer als die Gesamtstreuung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (vgl. Abbildung 38).

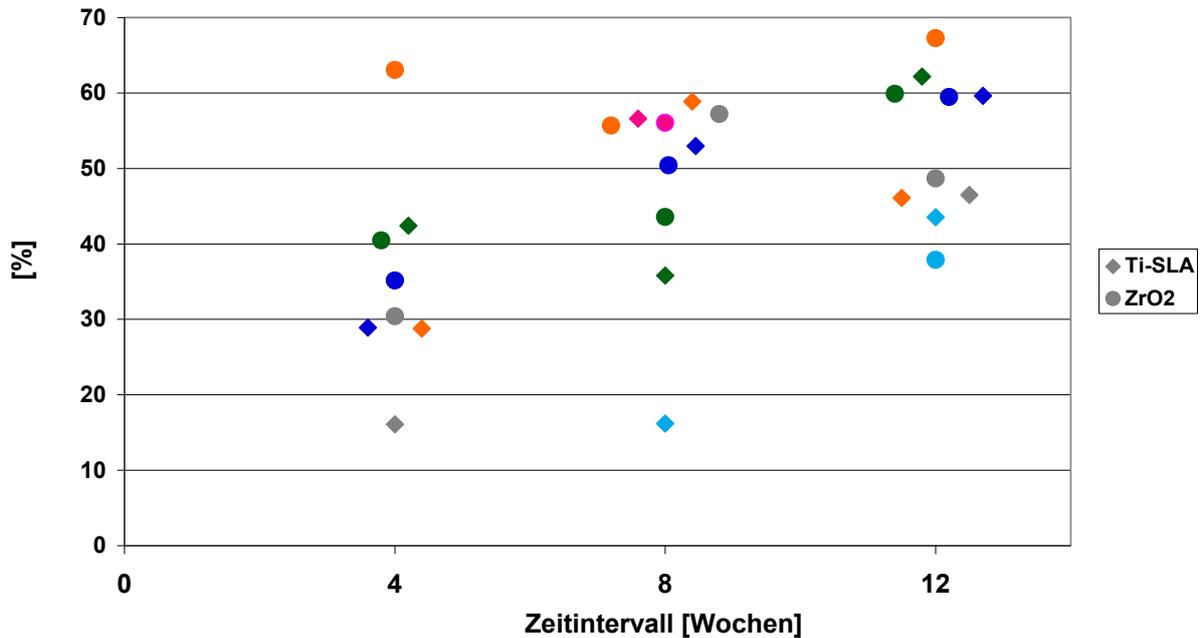


Abbildung 38: Darstellung der gemessenen individuellen Bone Density Werte beider Implantatmaterialien ( $ZrO_2$  und Ti-SLA). Zu jedem Untersuchungszeitpunkt sind diejenigen Werte, die demselben Tier entstammen, mit der gleichen Farbe markiert.

### 3.4.3 Statistische Auswertung

#### Bone Implant Contact-Ratio

Nach 4, 8 und 12 Wochen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ti-SLA und  $ZrO_2$  feststellen. Innerhalb der 4-Wochengruppe lag der Medianwert der Zirkoniumdioxidimplantate leicht über dem Wert der Titan-SLA-Implantate (vgl. Abbildung 39).

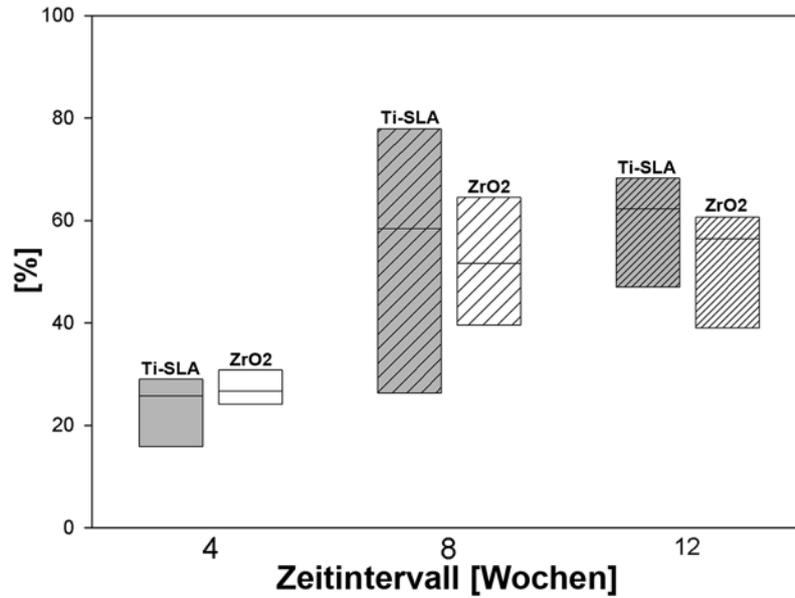


Abbildung 39: Box Plot Darstellung der BIC-Ratio Werte beider Materialien zu allen Zeitpunkten. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ZrO<sub>2</sub> und Ti-SLA feststellbar (4 Wochen: p = 0,412; 8 Wochen: p = 0,920; 12 Wochen: p = 0,352). Dargestellt ist jeweils Median, 25% und 75% Quartil.

### **Bone Density**

Innerhalb der Untersuchungszeitpunkte (4, 8, 12 Wochen) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> festgestellt werden. Die Median-Werte der ZrO<sub>2</sub>-Implantate waren jeweils höher als diejenigen der Ti-SLA-Implantate (vgl. Abbildung 40).

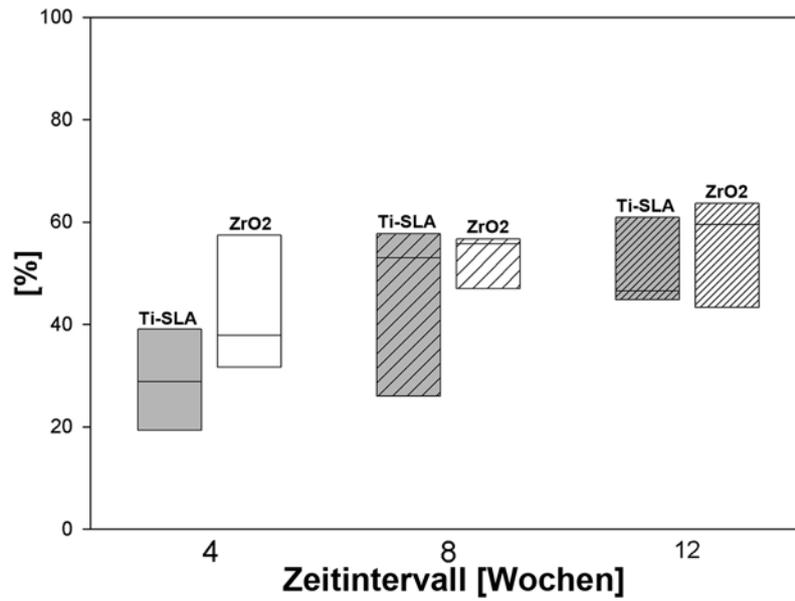


Abbildung 40: Box Plot Darstellung der Bone Density Werte beider Materialien zu allen Untersuchungszeitpunkten. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ZrO<sub>2</sub> und Ti-SLA feststellbar (4 Wochen:  $p = 0,192$ ; 8 Wochen:  $p = 0,344$ ; 12 Wochen:  $p = 0,647$ ). Dargestellt ist jeweils Median, 25% und 75% Quartil.

## **4 Diskussion**

### ***4.1 Versuchsdesign und Methodik***

#### **4.1.1 Versuchstierart**

Für die experimentelle Erforschung der Knochenregeneration in der Endoprothetik sind Tierversuche unverzichtbar. Damit die dadurch erhaltenen Daten mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit auf den Menschen übertragbar sind und ein direkter klinischer Bezug unterstellt werden kann, ist die Auswahl eines geeigneten Tiermodells von entscheidender Wichtigkeit. Aus diesem Grund sind bei der Auswahl des Versuchstieres verschiedene Kriterien zu beachten. Die der Untersuchung zugrunde liegende Fragestellung sollte kostengünstig und unter genau definierten Laborbedingungen beantwortet werden können. Ebenso sollten die durch die experimentellen Eingriffe hervorgerufenen Reaktionen den klinischen Bedingungen beim Patienten entsprechen. Charakteristische Merkmale wie Größe, Form und Festigkeit des Knochens sind dabei entscheidend. Diese sollten eine analoge Operationstechnik, mit den gleichen Instrumenten und Implantaten wie beim Menschen ermöglichen und eine ähnliche biomechanische Belastung erlauben. Nicht zuletzt sollte das Ausmaß der Knochenregeneration des Versuchstieres derjenigen des Menschen vergleichbar sein. Fraglich ist in diesem Zusammenhang nach wie vor, ob die aus Tierversuchen (vor allem mit Kleintieren) erhaltenen Daten, im Rahmen einer Langzeitprognose auf den Menschen sinnvoll übertragbar sind (Wissing et al. 1990).

Da in der vorliegenden Studie die operativen Eingriffe, bezüglich chirurgischem Instrumentarium und verwendeten Implantaten, analog zum human-chirurgischen Eingriff erfolgen sollten, konnte, aufgrund der unterschiedlichen Größenverhältnisse, keine kleinere Versuchstierart (z. B. Ratte, Kaninchen) verwendet werden. Außerdem läuft der Knochenumbau beim Kaninchen, im Vergleich zum Menschen, deutlich schneller ab. Nach Wissing et al. (1990) ist die Knochenheilung beim Kaninchen nach 6 Wochen weitgehend abgeschlossen. Aus diesem Grund ist eine qualitative und quantitative Beurteilung des Ausmaßes der Osseointegration der eingesetzten Implantate zu den, für den menschlichen Patienten relevanten, Untersuchungszeitpunkten (4, 8, 12 Wochen) bei diesen Tieren nicht sinnvoll möglich.

Schweiberer et al. (1970) folgerten, dass ein wichtiges Kriterium für die Übertragbarkeit von tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen das Vorliegen von sekundär gebildeten Osteonen ist.

Nach Eitel et al. (181a, 181b). ist, bezüglich der Knochenfeinstruktur, der Hund das ideale Tiermodell. Dessen kortikaler Knochen ist, ähnlich wie beim Menschen, fast ausschließlich aus sekundär gebildeter Knochensubstanz aufgebaut. Im Gegensatz dazu ist der Knochen von Ratten, Kaninchen oder Schafen hauptsächlich aus primär gebildetem Knochen aufgebaut und aus diesem Grund weniger geeignet, um die damit erhaltenen Daten auf den Menschen zu übertragen. Die primäre Knochenstruktur weist eine plexifome Gefäßverteilung mit einem hochgradig anastomosierten Vernetzungsmuster auf. Die tieferen Gefäße sind innig mit der periostalen Oberfläche verbunden. Bei Blockade der zentralen Markarterie (Arteria nutritia) kann eine Stromumkehr und damit die Blutversorgung über weite Bereiche des kortikalen Knochens zentripetal erfolgen. Im Gegensatz dazu werden sekundäre Osteone von weniger stark anastomosierten Gefäßen versorgt, die baumartig von der Markraumarterie entspringen. Bei Blockade dieser Arterie kann eine Revaskularisation häufig nur vom Markraum her (zentrifugal) erfolgen. Eitel et al. (1986) ergänzten, dass die Gefäßverteilung und die damit verbundene Knochenstruktur bei Hund, Schaf, Schwein, Kalb und Mensch bezüglich Lebensalter und Skelettlokalisation zudem stark variieren. Auch Tiere gleicher Art aber unterschiedlicher Rasse, zeigten verschiedene Verteilungsmuster. Mit zunehmendem Lebensalter des Individuums nimmt die Anzahl der sekundär gebildeten Osteone zu. Diese Gegebenheiten sollten bei der Wahl des Tiermodells ebenfalls beachtet werden, da anzunehmen ist, dass die hochgradig anastomosierten Gefäßverteilungsmuster eine höhere Osteogeneserate erlauben als die geringer anastomosierten Muster.

Problematisch am Versuchstier Hund ist, dass, unabhängig von der Ähnlichkeit des Knochenaufbaus, die Vaskularisation in der initialen Phase nach der Gefäßverletzung bzw. Unterbrechung der Markraumarterie zunächst zentripetal und erst anschließend zentrifugal wie beim Menschen verläuft. Außerdem ließen sich inhomogene Reaktionen auf gleich bleibende Versuchsreize, eine stark schwankende Knochenumbaurate und eine, im Vergleich zu anderen Tierarten, erhöhte Infektanfälligkeit beobachten. Darüber hinaus mussten oftmals Spezialinstrumente für die chirurgischen Eingriffe verwendet werden (Wissing et al. 1990). Pohl et al. (1995) berichteten von häufig auftretenden Problemen bei der Extraktion der Prämolaren.

Auch nach Hönig und Merten (1993) sind die anatomischen und physiologischen Eigenschaften der Versuchstierart, das entscheidende Kriterium für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Sie überprüften diese Parameter am Göttinger Miniaturschwein. Ihre Ergebnisse zeigten, dass zwischen Mensch und Miniaturschwein große Ähnlichkeiten bezüglich laborchemischer Basisparameter (z.B. Erythrozytenzahl, GGT, Natrium, Kalium), Homöostase, Knochenumbau- bzw. Knochenappositionsrate und biomechanischer Belastungsparameter bestanden. Sie folgerten daraus, dass, trotz einer etwas unterschiedlichen knochenmorphologischen Feinstruktur (ca. 30% sekundärer Osteonanteil im Diaphysenbereich der Tibia), das Göttinger Miniaturschwein, als geeignetes Tiermodell für osteologische Fragestellungen herangezogen werden kann und die erhaltenen Daten ausreichend sicher auf den Menschen übertragen werden können.

Wang et al. (2007) zeigten mit ihren Untersuchungen, dass die Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion von Miniaturschweinen bezüglich Anatomie, Entwicklung, Physiologie, Pathophysiologie und Krankheitsanfälligkeit der des Menschen sehr ähnlich ist und für präklinische Forschungszwecke sehr gut geeignet ist.

Bei der Wahl des Tiermodells galt für die vorliegende Studie als entscheidendes Kriterium die Vorgabe, dass der chirurgische Eingriff am Versuchstier, bezüglich Operationstechnik, verwendeter Instrumente und Implantate analog zum humanchirurgischen Eingriff durchgeführt werden sollte. Aufgrund der Größe, bzw. des Gewichtes, der relativ einfachen und kostengünstigen Haltung und der ähnlichen anatomischen und physiologischen Parameter (Hönig & Merten 1993) stellte sich das Miniaturschwein als das geeignete Tiermodell dar und erfüllte so die meisten Anforderungen, die Wissing et al. (1990) definierten.

Darüber hinaus konnten die erzielten Ergebnisse mit vorangegangenen Studien (Buser et al. 1991, 1998, 1999, 2004, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002, Schultze-Mosgau et al. 2000), die ebenfalls an Miniaturschweinen durchgeführt wurden, direkt verglichen werden.

#### **4.1.2 Implantatdesign**

In der vorliegenden Studie kamen Implantate der Firma Straumann (Institut Straumann AG, Peter Merian-Weg 12, 4002 Basel, CH) zum Einsatz. Sowohl der Durchmesser von 4,1 mm, als auch die Länge des Gewindeanteils von 8 mm entsprachen Standardmaßen und werden in einem großen Indikationsbereich am menschlichen Kiefer verwendet. Gleiches galt für die zylindrische Gewindeform und

das Design des enossalen Teiles der Probekörper, die eine rotationssymmetrische Lagerpräparation vor und eine Klemmpassung der Implantate nach dem Einbringen in den Knochen ermöglichten. Lediglich der koronale d.h. obere Abschnitt der Implantate wurde modifiziert (Vierkantkopf, vgl. Abbildung 1, Abbildung 2), um eine Ausdrehung der Implantate im Rahmen der biomechanischen Versuche zu ermöglichen. Der Vierkantkopf beeinflusste die Einheilungsphase und die knöcherne Integration der Implantate nicht wesentlich, da dieser aufgrund seiner Größe eine subgingivale Einheilung, analog der Operationsmethodik zweiphasiger Implantatsysteme beim Menschen, ermöglichte. Im Übrigen berichteten vorangegangene Studien (Buser et al. 1999, Gahlert et al. 2007, Johansson et al. 1994, Li et al. 2002, Sennerby et al. 2005) bei denen ähnliche externe Vierkantköpfe verwendet wurden, von keinen gravierenden Komplikationen während der Einheilphase.

Im Rahmen der biomechanischen Prüfungen kam es bei 7 Zirkoniumdioxidimplantaten (Tiere 222, 223, 239, 242, 243, 245, 249) während der Ausdrehversuche zu Frakturen im Bereich des Vierkantkopfes. Diese Frakturen waren auf den reduzierten Durchmesser (2 mm) dieses externen Vierkantkopfes zurückzuführen (vgl. Abbildung 1). In einer Folgestudie verwendeten Bormann et al. (2012) identische Zirkoniumdioxidimplantate. Lediglich die beschriebenen Vierkantköpfe wurde durch Sechskantköpfe ersetzt. Durch dieses neue Design musste der Durchmesser der Implantate (4,1 mm) im Bereich der Implantatschultern nur minimal reduziert werden. Die Autoren berichteten im Rahmen der Torque Out Messungen nach 4, 8 und 12 Wochen von keinen Frakturen bei den Zirkoniumdioxidimplantaten.

#### **4.1.3 Titan als Implantatmaterial**

Als Vergleichsproben dienten in der vorliegenden Untersuchung Titanimplantate der Firma Straumann mit SLA®-Oberfläche. Diese SLA-Oberfläche ist im klinischen Bereich weit verbreitet und wurde in den letzten Jahren in zahlreichen experimentellen Studien *in vitro* (Boyan et al. 1998, Kieswetter et al. 1996, Martin et al. 1995) und *in vivo* (Buser et al. 1991, 1998, 1999, 2004, Cochran et al. 1996, 1998, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002) sowie auch in klinischen Studien an Menschen (Bornstein et al. 2003, 2005, Cochran et al. 2002, Rocuzzo et al. 2001) ausgiebig untersucht und ermöglichte somit einen aussagekräftigen Vergleich zu den ZrO<sub>2</sub>-Implantaten.

#### 4.1.4 Zirkoniumdioxid als Implantatmaterial

Als Material für die Keramikimplantate kamen in der vorliegenden Studie Yttrium ( $Y_2O_3$ ) stabilisiertes Zirkoniumdioxid zum Einsatz, das alle, die nach ISO-Norm 13356 (2008) geforderten physikalischen und chemischen Eigenschaften für Zirkoniumdioxid als chirurgisches Implantatmaterial erfüllt. Die überlegenen biomechanischen Eigenschaften von Yttrium stabilisiertem Zirkoniumdioxid werden hauptsächlich bestimmt durch die Stabilisierung der tetragonalen Kristallstruktur bei Raumtemperatur:

Zirkoniumdioxid ist ein polymorphes Material, das in 3 verschiedenen Kristallformen vorliegen kann. Bei Temperaturen bis  $1170\text{ °C}$  ist die monokline Gitterstruktur stabil. Bei Temperaturen zwischen  $1170\text{ °C}$  und  $2370\text{ °C}$  wandelt sich das Gittergerüst in eine tetragonale Struktur um. Oberhalb von  $2370\text{ °C}$  stellt sich dann eine kubische Kristallstruktur ein. Die während des Abkühlungsvorganges auf Zimmertemperatur stattfindende Phasentransformation von tetragonal zu monoklin (t/m Umwandlung) führt zu einer Volumenexpansion von 3-4%. Diese Volumenexpansion kann bei reinem Zirkoniumdioxid zu unerwünschten Rissbildungen im Keramikgefüge führen (Piconi & Maccauro 1999). Dieser Effekt kann jedoch auch für die Verbesserung der Festigkeitseigenschaften von keramischen Werkstoffen genutzt werden (Tinschert et al. 2007). Das Konzept der Phasentransformation wurde erstmals von Garvie et al. (1975) beschrieben. Die Autoren konnten zeigen, dass sich im Zirkoniumdioxidgefüge bei einer Rissausbildung die tetragonale Kristallstruktur in die monokline Form umwandeln kann und dadurch die mechanische Festigkeit und Bruchzähigkeit der Keramik ansteigt (Garvie et al. 1975). Diese Phasentransformation verleiht der Zirkoniumdioxidkeramik nicht nur eine hohe Eigenfestigkeit, sondern auch einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor. Unterkritische mechanische Belastungen (z. B. Kaubewegungen) können an kleinsten, herstellungsbedingten Gefügefehlern der Zirkoniumdioxidoberfläche zur Entstehung von Rissen führen. Bei weiterhin konstant einwirkender äußerer Kraft kommt es zu einem unterkritischem Risswachstum, das zu einer Rissausbreitung führen kann. Durch die Volumenexpansion als Folge der t/m Umwandlung entstehen allerdings auch Druckspannungen, die dem Risswachstum durch Zusammendrücken der Rissflanken entgegenwirken (Tinschert et al. 2007). Durch den Einbau von oxidischen Verbindungen in das Kristallgitter des Zirkoniumdioxides kann die spontane t/m Umwandlung bei Raumtemperatur unterdrückt und eine Stabilisierung der tetragonalen Phase erreicht werden. Hierbei hat sich gezeigt,

dass der Einbau von  $Y_2O_3$  und die Verwendung von Korngrößen von unter  $0,6 \mu m$  zu mechanisch hochbelastbaren Zirkoniumdioxidkeramiken führen (Tinschert et al. 2007). Eine Beimischung von ungefähr 2-3% mol bewirkt eine vollständige Stabilisierung der tetragonalen Kristallstruktur. Diese Werkstoffklasse wird auch als tetragonaler Zirkoniumdioxid-Polykristall (TZP) bezeichnet (Piconi & Maccauro 1999).

In mehreren Laborversuchen konnte nachgewiesen werden, dass dentale Implantate aus Zirkoniumdioxid die Fähigkeit haben, den Kaukräften der Mundhöhle standzuhalten (vgl. 1.2.2).

Kohal et al. (2006) untersuchten im Kausimulator die mechanische Belastbarkeit von einteiligen Zirkoniumdioxidimplantaten, die prothetisch entweder mit Empress®-1 oder Procera® Keramikronen versorgt wurden. Als Vergleich dienten Titanimplantate mit herkömmlichen Metallkeramikronen. Sie konnten zeigen, dass es bezüglich der Frakturanfälligkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Procera®- und den Metallkeramikronen gab. Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl ohne Kaubelastung als auch nach einer Belastungsphase von 1,2 Millionen Kauzyklen (entsprach einer klinischen Funktion von ca. 5 Jahren). Zu den Frakturen kam es nur im Bereich der Kronen, die Zirkoniumdioxid- und Titanimplantate bzw. –aufbauteile waren von den Frakturen nicht betroffen. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass Zirkoniumdioxidimplantate, die mit Procera® Kronen versorgt wurden, den biomechanischen Anforderungen, zumindest im Frontzahnbereich, standhalten konnten.

In einer weiteren Studie untersuchten Andreiotelli & Kohal (2009) die Frakturanfälligkeit von 120 Zirkon und Titanimplantaten im Kausimulator nach 1,2 Millionen Kauzyklen. Auch sie konnten zeigen, dass die mittlere Bruchfestigkeit von Zirkoniumdioxidimplantaten innerhalb der klinischen Akzeptanz sowohl im Front- als auch im Seitenbahnbereich lag. Auch eine Belastung von 5 Millionen Kauzyklen bei 8 Implantaten ergab keine Erhöhung der Frakturanfälligkeit. Aufgrund der Tatsache, dass es bei Keramikimplantaten keine Gauß'sche Normalverteilung der Festigkeitswerte wie bei Metallimplantaten gibt, kann jedoch eine Implantatfraktur auch bei niedrigen Belastungswerten nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Außerdem leiteten die Autoren aus ihren Ergebnissen ab, dass ein Beschleifen der Zirkoniumdioxidimplantate einen signifikant negativen Einfluss auf die Bruchfestigkeit hatte.

Im Gegensatz dazu konnten Silva et al. (2009) zeigen, dass die Präparation des koronalen Anteils von einteiligen Zirkoniumdioxidimplantaten keinen negativen Einfluss

auf deren Bruchanfälligkeit hatte. Dieselben Autoren zeigten, dass Kaubelastungen von unter 600 N die Ermüdungsanfälligkeit nicht beeinflussten und dass einteilige Zirkoniumdioxidimplantate den Kaubelastungen im Frontzahnbereich standhalten konnten.

Unabhängig von diesen Forschungsergebnissen sind jedoch vor allem bezüglich der mechanischen Stabilität noch einige Materialeigenschaften kontrovers diskutiert. Ein wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass die Festigkeitswerte von Keramiken im Gegensatz zu Werkstoffen aus Metall keine symmetrische Verteilung aufweisen. Bei metallischen Werkstoffen verteilen sich die Festigkeitswerte in glockenartiger Form um einen definierten Mittelwert im Sinne einer Gauß'sche Normalverteilung. Da dies bei Keramiken nicht der Fall ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es schon unter sehr geringen Belastungen zu Frakturen kommt (Andreiotelli & Kohal 2009, Tinschert et al. 2007).

Die Ursprünge dieser Frakturen bei keramischen Werkstoffen sind immer auf kritisch beanspruchte herstellungsbedingte Gefügefehler zurückzuführen. Die Verteilung dieser Fehler im Werkstoff ist unregelmäßig, statistisch verteilt. Um die Verteilung dieser Fehler zu quantifizieren wurde die Weibull-Festigkeit, bzw. das Weibull-Modul als Maß für die Streuung der Festigkeitswerte eingeführt. Je höher das Weibull-Modul, desto homogener das Materialgefüge (Tinschert et al. 2007).

Ein weiterer kontrovers diskutierter Aspekt ist die mechanische Langzeitstabilität von Zirkoniumdioxid. Lawson (1995) konnte in seiner Literaturübersichtsstudie nachweisen, dass Yttrium stabilisiertes Zirkoniumdioxid bei Raumtemperatur in feuchter Umgebung anfällig für eine vorzeitige Alterung war. Diese Alterung erfolgte durch eine langsame oberflächliche Umwandlung der bei Raumtemperatur metastabilen tetragonalen Kristallstruktur in die stabile monokline Struktur in Gegenwart von Wasser oder Wasserdampf. Diese Umwandlung fand zunächst nur an einzelnen Körnern an der Oberfläche statt, verursachte minimalste Frakturen im Materialgefüge und konnte sich durch weitere t/m Umwandlung in die Tiefe des Werkstoffes fortsetzen. Dadurch gelangte immer mehr Feuchtigkeit in das Innere des Werkstoffes, wodurch weiteres Risswachstum, unabhängig von der mechanischen Belastung, verursacht werden konnte (Chevalier 2006).

Bislang konnte u. a. gezeigt werden, dass Alterungsprozesse hervorgerufen durch Lagerung von Zirkoniumdioxidproben für eine Dauer von bis zu 12 Monaten in physiologischer Kochsalzlösung, Luft, oder in subcutanem Gewebe von Ratten keinen

negativen Einfluss auf die Biegefestigkeit hatte (Christel et al. 1989, Ichikawa et al. 1992).

Für eine detailliertere Einschätzung des Alterungsprozesses von Zirkoniumdioxid im feuchten Milieu der Mundhöhle fehlen momentan die entsprechenden Langzeitstudien.

Ein wichtiger Vorteil von Zirkoniumdioxid gegenüber Titan ist die geringere bakterielle Adhäsion. Grössner-Schreiber et al. (2001) inkubierten unbehandelte Titanscheiben und Titanscheiben, die mit TiN oder ZrN beschichtet wurden, mit einer Bakteriensuspension aus *Streptococcus mutans* und *Streptococcus sanguis* für eine Stunde und zählten anschließend die einzelnen durch adhärierende Bakterien gebildeten Kolonien mittels Fluoreszenzmikroskop. Bei nahezu identischen Werten bezüglich Oberflächenrauheit und Oberflächenenergie fanden sie eine signifikant geringere Anzahl an adhärierenden Bakterien auf den mit TiN und mit ZrN beschichteten Plättchen. Die Autoren folgerten aus ihren Beobachtungen, dass eine Beschichtung mit TiN oder ZrN eine verminderte bakterielle Adhärenz und dadurch auch eine Verbesserung der klinischen Resultate bewirken konnte.

Rimondini et al. (2002) führten neben in vitro Untersuchungen auch einen in vivo Versuch an menschlichen Probanden durch. Jedem der 10 Studienteilnehmer wurde ein Silikonplättchen in der Molaren- und Prämolarenregion des Oberkiefers eingesetzt. An den Silikonplättchen waren kleine Titan- und Zirkoniumdioxidscheiben befestigt. Nach 24 Stunden ohne Durchführung adäquater Mundhygienemaßnahmen, wurden die Oberflächen mit einem Rasterelektronenmikroskop ausgewertet und die Anzahl der gefundenen Bakterien bestimmt. Bei annähernd identischer Oberflächenrauheit von beiden Materialien, befanden sich auf den Zirkoniumdioxidplättchen signifikant weniger Keime als auf den Titanplättchen. Auf Zirkoniumdioxid wurden bevorzugt clusterartige Ansammlungen von Kokken und wenige kurze Stäbchen gefunden, ähnlich wie bei unreifer Plaque. Auf den Titandioxidoberflächen zeigten sich die Bakterienansammlungen strukturierter in Form eines Biofilms.

Scarano et al. (2004) wiederholten den Versuch in ähnlicher Form. Auch sie konnten eine signifikant geringere Bakterienansammlung auf Zirkoniumdioxidoberflächen zeigen. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass Oberflächen aus Zirkoniumdioxid die Anwesenheit von Keimen signifikant reduzierten.

Die Anwesenheit von parodontal pathogenen Keimen ist stark mit der Ausbildung von entzündlichen Reaktionen im peri-implantären Gewebe assoziiert. Degidi et al.

(2006) untersuchten in diesem Zusammenhang die immunhistochemisch nachweisbaren entzündlichen Reaktionen im peri-implantären Gewebe von Einheilkappen aus Titan und Zirkoniumdioxid bei 5 Probanden. Die nach der Implantation aufgeschraubten Kappen heilten für 6 Monate transgingival ein und wurden anschließend mit einem zirkulären Skalpell zusammen mit dem direkt anliegenden Weichgewebe entfernt. Im peri-implantären Gewebe der Zirkoniumdioxidkappen ließ sich weniger entzündliches Infiltrat nachweisen als bei den Heilkappen aus Titan. Die Autoren folgerten aus ihren Beobachtungen, dass sich an den Titanproben eine größere Menge Bakterien ansammelte.

Auch Welander et al. (2008) hatten ähnliche Ergebnisse im Tierversuch. Die Autoren konnten nach einer Heilungsphase von 2 Monaten bei Einheilkappen aus Zirkoniumdioxid statistisch signifikant weniger Leukozytenansammlungen im Basalepithel des peri-implantären Weichgewebes nachweisen als bei den Vergleichsproben aus Titan. Einteilige Zahnimplantate aus Zirkoniumdioxid werden schon seit längerem im klinischen Alltag verwendet, jedoch sind in der Fachliteratur bezüglich der angebotenen Produkte kaum präklinische Grundlagenstudien und klinische Langzeituntersuchungen zu finden. Die bislang publizierten Daten bezüglich der klinischen Erfolgsraten variierten sehr stark und machten eine wissenschaftliche und klinische Einschätzung dieser Systeme äußerst schwierig. Die veröffentlichten Studien berichteten mittlere Implantationszeiten zwischen 8,2 Monaten und 3,4 Jahren bei Überlebensraten von 82,4% bis 98,6%. Bei Komplikationen kam es meist zu Frühverlusten, häufig in Kombination mit Knochenaugmentationen und Implantatfrakturen (13 Frakturen, davon 12 bei durchmesserreduzierten Implantaten, Gahlert et al. 2012a, Lambrich & Iglhaut 2008, Mellinghoff 2006, Oliva et al. 2007, 2010).

Die Tatsache, dass einige industrielle Anbieter Zirkoniumdioxidimplantate ohne dokumentierte präklinische Grundlagenforschungen und ohne dokumentierte klinische Voruntersuchungen kommerziell vertreiben, ist als eher kritisch einzuschätzen.

#### **4.1.5 Studiendesign**

Bezüglich der Wahl des Studiendesigns waren für den vorliegenden Tierversuch folgende Parameter entscheidend: Die operativen Eingriffe sollten analog zum humanchirurgischen Eingriff ablaufen (identisches chirurgisches Instrumentarium, identisches chirurgisches Vorgehen, identisches intra-ossäres Implantatdesign) und die Ergebnisse sollten mit bereits durchgeführten Untersuchungen verglichen werden können.

Durch die anatomischen und physiologischen Merkmale war das Miniaturschwein das bei diesen Vorbedingungen am ehesten geeignete Versuchstier (vgl. 4.1.1).

Um genügend Platz auf dem Alveolarkamm des Oberkiefers zu bekommen wurden 6 Monate vor den Implantationen beidseitig die Zähne 2 und 3 extrahiert, die Wahl der Knochenheilungszeit von 6 Monaten erfolgte analog zu vorangegangenen Studien, die diesen Zeitraum als ausreichend für einen knöchernen Regeneration betrachteten (Buser et al. 1998, 1999, 2004, Ferguson et al. 2006, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002).

Die histologischen Ergebnisse zeigten, dass oftmals Abschnitte der Implantatgewinde in ungeeignete Bereiche (Incisivus 1, desmodontaler Faserapparat, palatinale Suture, Sinus nasalis) implantiert wurden, wodurch es zu einer teilweise unvollständigen ossären Integration dieser Implantate kam. Ein vollständiges Ausbleiben der Osseointegration konnte bei keinem der betroffenen Implantate festgestellt werden. Aus diesem Grund ist die Implantation in die Maxilla eines Miniaturschweines durchaus geeignet um histologische und biomechanische Daten von weitgehend unbelasteten Implantaten zu erhalten. Aufgrund des limitierten Knochenangebotes und der unmittelbaren Nähe zu anatomisch sensiblen Nachbarstrukturen, sollte die Implantation nur von erfahrenen Chirurgen bzw. Implantologen durchgeführt werden. Für zukünftige Studien ist zudem die in dieser Studie nicht erfolgte Extraktion des Incisivus 1 zu empfehlen (Bormann et al. 2012, Gahlert et al. 2012b).

Durch die Auswahl der Untersuchungszeitpunkte nach 4, 8 und 12 Wochen sollten die verschiedenen Prozesse der initialen Knochenheilung dargestellt und die Entwicklung der Stabilität der Implantate während der Integrationsphase dokumentiert werden. Dies geschah analog zu anderen Tierstudien am Miniaturschwein, die sich auch mit histologischen und biomechanischen Fragestellungen beschäftigten und ebenfalls diese Untersuchungszeitpunkte wählten (Bormann et al. 2012, Buser et al. 1998, 1999, Gahlert et al. 2007, 2012b, Li et al. 2002).

Im Rahmen der statistischen Auswertung der biomechanischen Torque Out Werte verglich man jeweils Zirkoniumdioxid und Titan-SLA innerhalb des gleichen Tieres miteinander (vgl. 2.7.3, 3.2.2). Unabhängig davon wurden jedoch auch die Mittelwerte zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (4, 8, 12 Wochen) jeweils für Zirkoniumdioxid und für Titan-SLA bestimmt, wobei auf einen Vergleich der Werte für Ti-SLA und  $ZrO_2$  innerhalb desselben Tieres verzichtet wurde. Dadurch konnten die erhaltenen Ergebnisse der biomechanischen Ausdrehversuche mit anderen Studien

verglichen werden, die sich ebenfalls auf die Mittelwerte bezogen (Buser et al. 1998, 1999, Gahlert et al. 2007, Klokkevold et al. 2001, Li et al. 2002, Sennerby et al. 2005) Durch die subgingivale Einheilung sollten die Implantate vor einer frühzeitigen Überbelastung geschützt werden. Aufgrund der Größe des kontralateralen Eckzahnes konnte jedoch auch eine mögliche unerwünschte Krafteinwirkung auf die Implantate nicht ausgeschlossen werden. Für zukünftige Studien empfiehlt sich daher eine Größenreduzierung der Eckzähne im Unterkiefer durch Schleifmaßnahmen.

Nach 4 Wochen zeigten sich erstmals klinisch ausgedehnte Dehiszenzen bzw. peri-implantäre Infektionen, wobei die als Auslöser identifizierten (vgl. 4.2.1), während der Implantation eingebrachten PEEK-Kappen, wieder entfernt werden mussten. Als Folge der begleitenden Entzündungen kam es bei beiden Implantatmaterialien zu allen Untersuchungszeitpunkten zu ausgedehnten peri-implantären Infektionen und Osteolysen.

#### **4.1.6 Untersuchungsmethoden**

##### **Biomechanische Untersuchungen**

Zur biomechanischen Quantifizierung der knöchernen Integration eines Implantates gibt es zwei Möglichkeiten: Messung des Widerstandes der aufgebracht werden muss, um das Implantat bei axialer Belastung ein- oder auszudrücken (Push-In bzw. Push-Out Tests) oder Bestimmung des notwendigen Drehwiderstandes, um das Implantat aus seiner knöchernen Verankerung zu lösen (Steinemann 1998).

Push-In bzw. Push-Out Tests sind bei Implantaten mit Gewindegängen weniger aussagekräftig, da schon allein durch die geometrische Form des Probekörpers ein Widerstand beim Ein- bzw. Ausdrücken messbar ist. Bei Ausdrehversuchen muss sich eine direkte knöcherne Verankerung zwischen Implantatoberfläche und Knochengewebe ausbilden, um einen entsprechenden Widerstand zu messen (Steinemann 1998). Aufgrund dieser Tatsache wurde in der vorliegenden Untersuchung das maximale Ausdrehmoment bestimmt.

Da die Ausdrehwerte direkt proportional zur Scherfestigkeit zwischen Implantatoberfläche und angrenzendem Knochengewebe sind (Steinemann 1998) war die Bestimmung des maximalen Ausdrehmomentes durchaus geeignet, um das Maß der knöchernen Integration von schraubenförmigen Implantaten zu bestimmen. Des Weiteren wurde auch in anderen Tierversuchen das maximale Ausdrehmoment von dentalen Implantaten in ähnlicher Art und Weise bestimmt (Bormann et al. 2012, Buser et al. 1998, 1999, Gahlert et al. 2007, Li et al. 2002).

## **Histologische und histomorphometrische Untersuchungen**

Da der direkte Knochen-Implantatkontakt als der entscheidende Parameter für eine erfolgreiche Osseointegration von Implantaten gilt (Albrektsson et al. 1981, Branemark 1983, Branemark et al. 1969) wurde im Rahmen der histologischen Begutachtung das Interface zwischen Implantatoberfläche und direkt angrenzendem Knochengewebe untersucht. Durch die Färbung der Präparate mit Toluidinblau konnten knöcherne und nicht knöcherne Bereiche eindeutig unterschieden und auch entzündliche Prozesse nachgewiesen werden. Auch andere Autoren verwendeten ebenfalls eine Toluidinblaufärbung zur Darstellung des Knochen-Implantat-Interfaces (Akagawa et al. 1993, 1998, Hoffmann et al. 2008, Koch et al. 2010, Langhoff et al. 2008).

Zur Quantifizierung der histologischen Ergebnisse wurden die histomorphometrischen Parameter Bone Density (Parfitt et al. 1987, Tonino et al. 1999) und Bone Implant Contact (Tonino et al. 1999) bestimmt. Die Bone Density beschrieb hierbei den Anteil an mineralisierter Knochensubstanz. Wie von Parfitt et al. (1987) gefordert, wurde eine zwei-dimensionale Messung der knöchernen Oberfläche durch einen drei-dimensionalen Prozentsatz an Knochenvolumen, der den Anteil an mineralisierter Knochensubstanz innerhalb der ROI definiert, beschrieben. Der Parameter Bone Implant Contact-Ratio erfasste auch geringste Knochenanteile, die direkten Kontakt zu den Implantatoberflächen hatten (vgl. 2.9.3). Die Bestimmung dieser Parameter entsprach wissenschaftlich anerkannter und dokumentierter Methodik zur Quantifizierung der Osseointegration von Zahnimplantaten (Sahin et al. 1996, Sul et al. 2001, 2002, Wadamoto et al. 1996).

## ***4.2 Interpretation der eigenen Ergebnisse***

### **4.2.1 Klinische und radiologische Untersuchung**

Die klinischen Ergebnisse der vorliegenden Studie belegten bei beiden Materialien ausgedehnte Dehiszenzen bzw. krestale Knochenresorptionen im Bereich des oberen Implantatabschnittes und sogar Implantatverluste während der Einheilungsphase. Schon im frühen Heilungsverlauf kam es zu einer Wundheilungsstörung und teilweise zu ausgedehnten peri-implantären Infektionen. Diese Beobachtungen waren auf die Verwendung der PEEK-Kappen zurückzuführen, die nach Einbringung der Probekörper auf die Vierkantköpfe der intermediären und posterioren Implantate aufgebracht wurden. Es konnte vermutet werden, dass es durch die Spaltbildung zwi-

schen Implantat und Kunststoffkappe in Kombination mit dem feuchten Milieu der Mundhöhle zu einer ausgedehnten Bakterianheftung und -proliferation (in Form von Plaque) kam und dadurch die peri-implantären Infektionen ausgelöst wurden (vgl. 3.1.1). Diese Infektionen waren bei den verschiedenen Implantaten unterschiedlich ausgeprägt und führten zu krestalen Knochenresorptionen und bei sehr starker Ausprägung sogar zum Implantatverlust. Durch die direkte räumliche Beziehung hatten sich diese Infektionen auch teilweise auf die benachbarten Implantate, die an anteriorer Position inseriert wurden, ausgedehnt, obwohl auf diesen Probekörpern initial keine PEEK-Kappen aufgebracht worden sind.

Es ist bekannt, dass eine Ansammlung von Bakterien an Zahnoberflächen zunächst eine entzündliche Reaktion im Bereich der Gingiva und nachfolgend parodontal pathologische Prozesse in den angrenzenden Geweben verursachen kann (Loe et al. 1965). Nach der initialen Adhäsion der Bakterien an die Oberflächen mittels van der Waals- und elektrostatischen Kräften kommt es anschließend zur festen Anheftung durch kovalente, ionische oder hydrogene Bindungen und abschließend zur Bakterienproliferation (Quirynen & Bollen 1995).

Bakterienanlagerungen und -proliferationen in Form von Plaque an Implantatoberflächen bzw. Implantataufbauteilen können ebenso entzündliche Reaktionen im Bereich der Gingiva verursachen wie bei natürlichen Zähnen (Bollen et al. 1996, Rasperini et al. 1998).

Die Art und Menge der Plaqueanlagerung und der nachfolgenden Ansiedelung von Keimen, die zu einer Gingivitis, bzw. zu einer peri-implantären Infektion führen, sind entscheidende Kriterien für die erfolgreiche Knochen- und Weichgewebsintegration von Implantaten. Aus diesem Grund ist die Eignung einer Implantatoberfläche zur Bakterienkolonisation ein wichtiger Beurteilungsparameter (Mellinghoff 2010).

In Tierversuchen (Lang et al. 1993, Lindhe et al. 1992) und auch in klinischen Studien an Menschen (Adell et al. 1981, Lindquist et al. 1988) wurde nachgewiesen, dass gesteigerte Plaqueanlagerungen erhöhte peri-implantäre, krestale Knochenresorptionen bedingten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ausgedehnte peri-implantäre Infektionen oftmals auch zu Verlusten von Zahnimplantaten führten (Piattelli et al. 1998).

In einer Folgestudie mit identischem Studiendesign und Tiermodell wurde auf die Aufbringung von PEEK-Kappen verzichtet. Die Autoren beobachteten keinerlei peri-implantäre Entzündungen, Dehiszenzen und Implantatverluste sowohl bei den Ti-

SLA, als auch bei den Zirkoniumdioxidimplantaten nach 4, 8 und 12 Wochen (Bormann et al. 2012, Gahlert et al. 2012b).

Ein weiterer Grund für die in der vorliegenden Studie beobachteten krestalen Knochenresorptionen und vor allem für die Implantatverluste könnte eine unphysiologische Frühbelastung der Implantate gewesen sein. Obwohl die Probestkörper nicht belastet wurden und subgingival einheilten, konnte, aufgrund der Dimension der Zähne (vor allem der Eckzähne) des Unterkiefers, eine Fehlbelastung durch Kaubewegungen während der Integrationsphase nicht ausgeschlossen werden. Isidor (1996, 1997) konnte nachweisen, dass eine unphysiologische Überbelastung zu einem Verlust von schon osseointegrierten Implantaten führte.

Die krestalen Knochenresorptionen waren bei den Ti-SLA deutlich stärker ausgeprägt als bei  $ZrO_2$ . Diese Unterschiede waren nach 4 Wochen auf der vestibulären und oralen Seite und nach 8 Wochen nur auf der oralen Seite statistisch signifikant (vgl. Tabelle 5, Tabelle 6).

Ein Grund für diese Ergebnisse war die Beobachtung, dass in unterschiedlichen in vivo und in vitro Untersuchungen signifikant geringere bakterielle Adhäsionen an Zirkoniumdioxid- als an Titandioxidoberflächen (Grössner-Schreiber et al. 2001, Rimondini et al. 2002, Scarano et al. 2004) und weniger entzündliches Infiltrat im peri-implantären Weichgewebe bei Zirkoniumdioxid als bei Titan (Degidi et al. 2006, Welander et al. 2008) nachgewiesen werden konnte (vgl. 4.1.4).

#### **4.2.2 Biomechanische Untersuchung**

In der vorliegenden Studie wurden zwei verschiedene Implantattypen verwendet, die, trotz einer sehr ähnlichen Oberflächenmorphologie (vgl. Abbildung 3), laut der topografischen Oberflächenanalyse sehr unterschiedliche mittlere Rauheitswerte aufwiesen (Titan:  $S_a = 1,17 \pm 0,04 \mu\text{m}$ ;  $ZrO_2$ :  $S_a = 0,55 \pm 0,01 \mu\text{m}$ ). Da sowohl für Titan- (Buser et al. 1999, Gotfredsen et al. 1992, Klokkevoold et al. 2001, Wennerberg et al. 1995), als auch für Zirkoniumdioxidimplantate (Gahlert et al. 2007, Kohal et al. 2009, Schliephake et al. 2010, Sennerby et al. 2005) nachgewiesen werden konnte, dass eine Steigerung der Oberflächenmikrorauheit eine erhöhte Stabilität des Knochen-Implantat-Verbundes bewirkt, konnten für Titan- und Zirkoniumdioxid nicht zwangsläufig ähnliche Messergebnisse bei den biomechanischen Ausdrehversuchen erwartet werden.

Die erhobenen Torque Out Werte unterlagen zu allen Untersuchungszeitpunkten einer breiten Streuung. Die Standardabweichungen der Titanimplantate waren nach 4

und 8 Wochen (21,6 Ncm; 28,1 Ncm) minimal höher als die berechneten Werte der Zirkoniumdioxidimplantate (15,1 Ncm; 25,1 Ncm). Zu diesen Untersuchungszeitpunkten zeigte Titan-SLA statistisch signifikant höhere Knochenresorptionen als Zirkoniumdioxid (vgl. Abbildung 18) und daher auch Messergebnisse einer breiteren Streuung. Nach 12 Wochen unterschieden sich die Standardabweichungen deutlich voneinander (Ti-SLA: 41,8 Ncm; ZrO<sub>2</sub>: 24,2 Ncm), es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Knochenresorptionen. Diese Beobachtung konnte dadurch erklärt werden, dass nach 12 Wochen bei knapp über 20% der Titanimplantate Resorptionen vom Grad 0 erkennbar waren (vgl. Abbildung 20). Dadurch kam es zu diesem Untersuchungszeitpunkt zu den besten Absolutwerten. Jedoch zeigten immer noch 50% der Ti-SLA Probekörper Resorptionen vom Grad 4 auf und es kam ebenso zu deutlich erniedrigten Torque Out Werten.

Innerhalb eines einzelnen Tieres oder der jeweiligen Untersuchungsgruppe konnten sowohl Titan-SLA als auch ZrO<sub>2</sub> Implantate jeweils höhere Torque Out Werte als die Vergleichsproben erreichen (vgl. Abbildung 24). Daraus ließ sich folgern, dass bei beiden Materialien von einer Gleichheit bezüglich der osseointegrativen Fähigkeit, unabhängig von beobachteten Entzündungsvorgängen und Standardabweichungen, ausgegangen werden konnte.

Die breite Streuung der Maximum Torque Out Werte konnte zunächst auf die Verwendung der PEEK-Kappen und die daraus resultierenden Entzündungsprozesse des peri-implantären Knochen- und Weichgewebes zurückgeführt werden. Die entzündlichen Vorgänge zeigten in den verschiedenen Versuchstieren individuelle Ausprägungen.

Außerdem konnte die Streuung dadurch erklärt werden, dass, analog zu den Ergebnissen der histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen, vereinzelt Implantate auch in nicht knöchernen Strukturen (Suturen, Nasenhöhle) inseriert wurden. Dadurch waren die enossalen Gewindeanteile mitunter nicht vollständig von Knochengewebe umgeben. Bezüglich der genauen Anzahl der Implantate, die in nicht knöchernen Strukturen inseriert wurden und des damit verbundenen direkten Einflusses auf die Ergebnisse der Ausdrehversuche konnte keine Aussage gemacht werden.

Aufgrund der Anzahl der pro Tier implantierten Probekörper konnte im Rahmen der statistischen Auswertung ein möglicher Tiereffekt nicht ausgeschlossen werden. Dementsprechend wurden die Konfidenzintervalle (95%) der mittleren Unterschiede

der Torque Out Werte innerhalb des gleichen Tieres jeweils für Ti-SLA und ZrO<sub>2</sub> berechnet und miteinander verglichen.

Innerhalb der 8-Wochengruppe zeigte sich ein Konfidenzintervall von 17,52 Ncm. Die Unterschiede zwischen dem unteren (-13,86 Ncm) bzw. dem oberen (3,66 Ncm) Ende des Konfidenzintervalls zum Wochenmittelwert (-5,1 Ncm) betragen 8,76 Ncm (vgl. Tabelle 7). Daher konnte zu diesem Untersuchungszeitpunkt von einer Gleichheit beider Materialien bezüglich der Torque Out Werte ausgegangen werden. Ähnliche Beobachtungen machten auch andere Studiengruppen, die ebenfalls zeigten, dass es bezüglich biomechanischer Untersuchungsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen oberflächenmodifizierten Zirkoniumdioxid- und Titanimplantaten gab (Kohal et al. 2009, Rocchietta et al. 2009, Sennerby et al. 2005).

Innerhalb der 4-Wochengruppe betragen die Unterschiede zwischen dem unteren (-47,79 Ncm) und dem oberen (38,16 Ncm) Ende des Konfidenzintervalls und dem Mittelwert (-4,82 Ncm) bis zu 42,98 Ncm. Nach 12 Wochen betragen die Unterschiede bis zu 101,67 Ncm (Mittelwert: -7,61 Ncm; KI unten: -109,28 Ncm; KI oben: 94,05 Ncm; (vgl. Tabelle 7). Aufgrund dieser Werte konnten zu diesen Untersuchungszeitpunkten Unterschiede von bis zu 50 Ncm bzw. knapp über 100 Ncm zwischen beiden Materialien nicht ausgeschlossen werden. Die Ursache dieser großen Intervalle lag in der breiten Streuung der gemessenen Werte. Daher konnte im Rahmen des tierbezogenen Vergleichs der Ausdrehwerte nach 4 und 12 Wochen keine statistisch fundierte Aussage bezüglich einer Gleichheit oder eines Unterschiedes zwischen Zirkoniumdioxid und Titan gemacht werden.

Beim Vergleich der berechneten Gesamtmittelwerte ohne tierbezogenen Effekt (vgl. Abbildung 23) zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Materialien. Aus diesen Gründen erschien es gerechtfertigt auch nach 4 und 12 Wochen von einer Gleichheit beider Materialien auszugehen. Es konnte vermutet werden, dass ohne die beobachteten Entzündungsvorgänge auch die Streuung der Messwerte und die damit assoziierten tierbezogenen Konfidenzintervalle geringer ausgefallen wären.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt waren die Maximalwerte für Ti-SLA höher als für ZrO<sub>2</sub>. Ein möglicher Grund hierfür war, dass 7 Keramikimplantate während den Ausdrehungen aufgrund einer starken knöchernen Integration frakturierten und somit nicht die endgültigen maximalen Torque Out Werte gemessen werden konnten. Drei dieser 7 Probekörper entstammten Tieren, bei denen die Ausdrehwerte für die Titanimplantate sehr hoch waren (Tier 242, 245, 223) was nahe legt, dass in diesen Fällen

sehr wahrscheinlich aufgrund der kortikalen Knochenstrukturen auch noch höhere Werte für  $ZrO_2$  messbar gewesen wären.

Nach 4 Wochen war der berechnete Mittelwert ohne Tiereffekt für  $ZrO_2$  etwas höher als für Ti-SLA. Ähnliche Beobachtungen machten Wennerberg et al. (1996) deren Titanimplantate mit einer geringeren Oberflächenrauheit eine höhere direkte Knochenkontaktrate hatten, als Vergleichsproben mit rauerer Oberfläche. Daraus leiteten die Autoren ab, dass eine höhere Oberflächenrauheit in der frühen Phase der Heilung sogar ein Nachteil sein könnte.

In der vorliegenden Untersuchung stiegen die Mittelwerte beider Materialien bis zur 8-Wochengruppe an und sanken im weiteren Verlauf bis zur 12-Wochengruppe wieder etwas ab. Analoge Beobachtungen machten auch andere Autoren für Ti-SLA (Buser et al. 1998, Li et al. 2002) und für  $ZrO_2$  Implantate mit sandgestrahlter Oberfläche (Gahlert et al. 2007).

In vorangegangenen biomechanischen Tierversuchen, die ebenfalls an Miniaturschweinen durchgeführt wurden, konnten deutlich höhere Beträge für Ti-SLA gemessen werden. Die berichteten Mittelwert nach 4, 8 und 12 Wochen variierten zwischen 109,6 Ncm und 196,7 Ncm (Buser et al. 1998), zwischen 150,7 Ncm und 180,2 Ncm (Li et al. 2002) und zwischen 75,7 Ncm und 132,8 Ncm (Gahlert et al. 2007).

In der aktuellen Studie betragen die gemessenen Mittelwerte für Ti-SLA 42,1 Ncm und 75 Ncm. Diese im Vergleich niedrigen Ausdrehwerte waren wohl auf die Verwendung der PEEK-Kappen und der damit assoziierten peri-implantären Infektionen zurückzuführen.

Im Übrigen musste auch davon ausgegangen werden, dass, analog zu den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen (vgl. Punkt 3.3), vereinzelt Implantate in nicht knöcherne Bereiche (Suturen, Nasen- oder Kieferhöhle) inseriert wurden, was die knöcherne Verankerung beeinträchtigte.

Sennerby et al. (2005) erreichten nach einer Einheilungszeit von 6 Wochen Mittelwerte von ca. 70 Ncm für die Zirkoniumdioxidimplantate mit rauher Oberfläche. Dieser Wert entsprach in etwa dem Ergebnis der vorliegenden Studie nach 8 Wochen für die Probekörper aus Zirkoniumdioxid (Mittelwert: 69,6 Ncm).

Rocchietta et al. (2009) erzielten nach 3 Wochen Medianwerte zwischen 28,9 Ncm und 36,8 Ncm für die oberflächenmodifizierten Zirkoniumdioxidimplantate. In der vorliegenden Untersuchung betragen die Medianwerte nach 4 Wochen 38,3 Ncm (Ti-

SLA) und 44,6 Ncm (ZrO<sub>2</sub>) was mit den zuvor genannten Werten gut vereinbar gewesen ist.

Trotz der beobachteten peri-implantären Infektionen war der Medianwert bzw. der Mittelwert der in dieser Studie untersuchten Zirkoniumdioxidimplantate nach 4 bzw. 8 Wochen geringfügig höher als die oben beschriebenen Werte der Vergleichsstudien nach 3 und 6 Wochen. Beim direkten Vergleich der Werte musste jedoch berücksichtigt werden, dass Sennerby et al. (2005) und Rocchietta et al. (2009) die Probekörper in Tibia und Femur von Kaninchen inserierten, eine unterschiedliche Implantatgeometrie verwendeten, ein anderes Produktionsverfahren gewählt wurde und auch die Untersuchungszeitpunkte variierten.

Schliephake et al. (2010) konnten zu allen Untersuchungszeitpunkten höhere Ausdrehwerte erzielen. Die Autoren beobachteten für Zirkoniumdioxidimplantate mit sandgestrahlter Oberfläche nach einer Heilungsphase von 4 und 13 Wochen jeweils Werte von 55,9 ± 18,4 Ncm und 99,4 ± 30,9 Ncm. Die Zirkoniumdioxid-Probekörper mit mikrorauer Oberfläche zeigten Werte von 111,8 ± 42,4 Ncm und 100,3 ± 47,0 Ncm. Zum einen waren unsere im Vergleich dazu niedrigeren Ausdrehwerte wiederum auf die peri-implantären Infektionen zurückzuführen. Zum anderen verwendeten Schliephake et al. (2010) ein unterschiedliches chirurgisches Modell. Sie implantierten die Probekörper in die Mandibulae von Miniaturschweinen.

Bormann et al. (2012) verwendeten in einer Folgestudie Probekörper mit identischen Gewindegängen und derselben Oberflächenmikrotopografie. Im Rahmen der Integrationsphase kam es zu keinen peri-implantären Entzündungen und die Autoren berichteten von Torque Out Werten zwischen 131,6 Ncm und 177,6 Ncm für Ti-SLA und zwischen 97,4 Ncm und 139,6 Ncm für ZrO<sub>2</sub>. Diese, im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung deutlich erhöhten Werte waren wohl ebenfalls auf die Tatsache zurückzuführen, dass im Rahmen der Integrationsphase von keinen peri-implantären Infektionen berichtet wurde.

Gahlert et al. (2007) konnten deutlich niedrigere Werte nachweisen, obwohl das gleiche Studiendesign (u. a. Tierart, Implantationsort, Untersuchungszeitpunkte, Oberflächenmessung der Probekörper, Vorgehen bei den biomechanischen Ausdrehversuchen) und ZrO<sub>2</sub> Implantate mit nahezu identischen Oberflächenrauheitswerten verwendet wurden. Die Autoren verwendeten jedoch ein unterschiedliches Herstellungsverfahren der Implantate. Die Implantate aus ZrO<sub>2</sub> wurden zunächst maschinell gefräst und anschließend noch mit Korundpartikeln

sandgestrahlt. Bei ihren Ausdrehversuchen erzielten die Autoren für die Keramikimplantate mit rauer Oberfläche Mittelwerte von 32,25 Ncm nach 4 Wochen, 43,11 Ncm nach 8 Wochen und 31,29 Ncm nach 12 Wochen. Trotz des peri-implantären Entzündungsgeschehens während der Einheilphase wurden in der vorliegenden Studie zu allen Untersuchungszeitpunkten deutlich höhere Messergebnisse für die ZrO<sub>2</sub> Implantate erzielt (4 Wochen: 42,4 Ncm; 8 Wochen: 69,6 Ncm; 12 Wochen: 76,6 Ncm). Trotz der ähnlichen Rauheitswerte der verwendeten Zirkoniumdioxidimplantate von Gahlert et al. (2007, Sa = 0,56µm; St = 4,28 bei identischer Messmethodik der Rauheitsparameter) zeigten die Zirkoniumdioxid-Probekörper unserer Studie eine deutlich poröse, mikrorauere Oberfläche, die der Ti-SLA Oberfläche sehr ähnlich war (vgl. Abbildung 3) Bei Gahlert et al. (2007) unterschieden sich die Prüfkörper bezüglich der Oberflächenmorphologie deutlich voneinander. Daraus konnte man folgern, dass die alleinige Angabe der mittleren Rauheit, bzw. der maximalen Rautiefe (Sa, St, S<sub>Sk</sub>) nicht ausreichend war, um die osseointegrative Kapazität einer Oberfläche bzw. eines Materials zu beschreiben. Viel wichtiger war die Schaffung einer porösen bzw. mikrorauen Oberflächenmorphologie, die sich bei verschiedenen Vergleichsproben trotz identischer Messmethodik und identischen Rauheitsangaben durch differente Produktionsverfahren unterschiedlich ausbilden konnte.

#### **4.2.3 Histologische und histomorphometrische Untersuchung**

Die qualitative histologische Untersuchung des ossären Integrationsverhaltens der Zirkoniumdioxidimplantate mit einer rauen Oberflächentopographie ergab keinerlei Unterschiede im Vergleich mit den Ti-SLA Implantaten. Es konnte gezeigt werden, dass, bei Insertion der Probekörper in knöchernes Gewebe, es sowohl für Ti-SLA als auch für ZrO<sub>2</sub> zu allen Untersuchungszeitpunkten zu einer direkten Knochenanlagerung an die Oberfläche der Implantate kam. Somit entsprachen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung auch den Beobachtungen von bereits durchgeführten Tierstudien, die ebenfalls eine direkte Knochenanlagerung an Zirkoniumdioxid- bzw. Titanprobekörper im Tierversuch nachweisen konnten (Akagawa et al. 1993, 1998, Albrektsson et al. 1985, Aldini et al. 2002, 2004, Depprich et al. 2008a, 2008b, Gahlert et al. 2007, 2012b, Hoffmann et al. 2008, Johansson et al. 1994, Koch et al. 2010, Kohal et al. 2004, 2009, Langhoff et al. 2008, Lee et al. 2009, Rocchietta et al. 2009, Rothamel et al. 2007, Scarano et al. 2003, Schliephake et al. 2010, Schultze-Mosgau et al. 2000, Sennerby et al. 2005, Stadlinger et al. 2010, Stanic et al. 2002).

Eine fibröse, bindegewebeartige Zwischenschicht an der Oberfläche von Zirkoniumdioxidimplantaten und dem umliegenden Knochengewebe wie bei Chang et al. (1996) und vereinzelt auch bei Sennerby et al. (2005) beschrieben, konnte nicht beobachtet werden.

Die direkten Anlagerungen waren sowohl in Bereichen mit trabekulären Knochenanteilen, als auch entlang von Abschnitten, die hauptsächlich aus Knochenmark bestanden, auffindbar (vgl. Abbildung 26). Anzeichen von bindegewebeartigen Abkapselungen oder entzündlichen Vorgängen in unmittelbarer Umgebung der Probekörper waren nicht erkennbar. Die Keramikimplantate wurden vom umliegenden Knochen umschlossen und nicht als Fremdkörper abgestoßen.

Abbildung 26 zeigt mehrkernige Riesenzellen (Makrophagen) direkt auf der Oberfläche eines  $ZrO_2$ -Implantates. Diese Beobachtung konnte dahingehend interpretiert werden, dass diese Zellen versuchten, im Rahmen des physiologischen Knochenumbaus, ähnlich wie beim autologen Knochen, das eingebrachte Objekt zu resorbieren und mit neuer Knochensubstanz zu ersetzen. Auch diverse andere Studien konnten zeigen, dass sich Makrophagen direkt auf Zirkonoberflächen anlagerten (Albrektsson et al. 1985, Schultze-Mosgau et al. 2000).

Im Verlauf der Untersuchungen wurde der neu gebildete Knochen in direkter Umgebung der Zirkoniumdioxidimplantate zunehmend dichter und es bildeten sich vermehrt Osteone aus (vgl. Abbildung 27).

Auf einigen Präparaten waren die verschiedenen Entwicklungsstufen der Knochenneubildung ersichtlich (vgl. Abbildung 28). Man erkannte deutlich den schon ausdifferenzierten Knochenbereich und den nach der Extraktion und den nach der Implantation neu gebildeten Knochen. Der umliegende Knochen ging mit dem Keramikimplantat innigen Kontakt ein und bezog das Implantat in die Knochenumbauvorgänge mit ein.

In der vorliegenden Studie konnte an verschiedenen Implantaten zellreiches, entzündliches Infiltrat insbesondere im Bereich der Implantatschulter beobachtet werden. Diese entzündlichen Prozesse waren bei Ti-SLA deutlich stärker ausgeprägt als bei  $ZrO_2$  (vgl. Abbildung 30, Abbildung 31, Abbildung 32). Hier war eine Beeinträchtigung der Knochenanlagerung die Folge. Die möglichen Ursachen dieser Entzündungen wurden an anderer Stelle diskutiert (vgl. 4.2.1).

Eine nicht entzündliche Hemmung der direkten Knochenanlagerung konnte dann beobachtet werden, wenn ein Teil des Gewindeganges des jeweiligen Implantates

auch in nicht-ossäres Gewebe eingesetzt wurde und benachbarte anatomische Strukturen eine direkte Knochenanlagerung verhinderten (vgl. Abbildung 33, Abbildung 34). Die Ursachen dieser Beobachtungen waren zum einen auf das verwendete Tiermodell und zum anderen auf das chirurgische Modell zurückzuführen (vgl. 4.1.5). Die quantitative histomorphometrische Auswertung ergab zu allen Untersuchungszeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Bone to Implant Contact und Bone Density zwischen ZrO<sub>2</sub> und Titan-SLA. Somit entsprachen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit denen vorangegangener Studien, die ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Titan- bzw. ZrO<sub>2</sub>-Implantaten bezüglich BIC (Depprich et al. 2008b, Gahlert et al. 2012b, Hoffmann et al. 2008, Johansson et al. 1994, Koch et al. 2010, Kohal et al. 2009, Langhoff et al. 2008, Lee et al. 2009, Rocchietta et al. 2009, Schultze-Mosgau et al. 2000, Sennerby et al. 2005, Stadlinger et al. 2010) und Bone Density (Lee et al. 2009, Schliephake et al. 2012, Sennerby et al. 2005) nachweisen konnten.

Bezüglich der angegebenen Rauheitswerte der Oberfläche der verwendeten Probekörper der anderen Studien war auffällig, dass lediglich nur bei 4 Untersuchungen ZrO<sub>2</sub> ähnliche Mittelwerte aufzeigten als Titan (Koch et al. 2010, Lee et al. 2009, Rocchietta et al. 2009, Sennerby et al. 2005). Bei den restlichen Untersuchungen zeigte Zirkoniumdioxid deutlich geringere Werte (Depprich et al. 2008b, Gahlert et al. 2012b, Johansson et al. 1994, Schliephake et al. 2010, Stadlinger et al. 2010) bzw. es waren keine Werte angegeben (Akagawa et al. 1993, 1998, Hoffmann et al. 2008, Kohal et al. 2004, Langhoff et al. 2008, Schultze-Mosgau et al. 2000). Nur bei einer Untersuchung gaben die Autoren minimal höhere Mittelwerte für ZrO<sub>2</sub> als für die Vergleichsproben an (Kohal et al. 2009).

Da auch in der vorliegenden Studie die Zirkoniumdioxidimplantate eine deutlich geringere Oberflächenrauheit zeigten und die Probekörper dennoch ohne quantitativ messbaren Unterschied der Bone to Implant Contact-Ratio zu den Vergleichsproben aus Titan in ossäres Gewebe einwachsen konnten, bestätigte die schon beschriebene Feststellung (vgl. 4.2.2), dass bezüglich der osseointegrativen Kapazität nicht allein der mittlere Rauheitswert, bzw. die Oberflächentopografie von Bedeutung ist.

Die BIC-Werte für Titan-SLA stiegen im Verlauf der Untersuchung stetig an (4 Wochen: 23,4%; 8 Wochen: 51,9%; 12 Wochen: 51,1%). Die Werte für ZrO<sub>2</sub> waren nach 4 Wochen am geringsten (27,1%), stiegen nach 8 Wochen deutlich an (51,9%) und fielen nach 12 Wochen leicht ab (51,1%). Ähnliche Veränderungen der Messergeb-

nisse beobachteten auch Langhoff et al. (2008) nach 2, 4 und 8 Wochen Integrationszeit. Auch Schliephake et al. (2010) berichteten von einem Abfall der BIC Werte im Verlauf der Untersuchungen zwischen der 4. ( $57,5\% \pm 14,3$ ) und 13. ( $54,6\% \pm 17,6$ ) Untersuchungswoche für  $ZrO_2$  Implantate bei gleichzeitigem Anstieg der Werte der Vergleichsproben aus Titan.

Die Standardabweichungen der BIC-Werte für Ti-SLA waren nach 4 Wochen (7,5%) leicht und 8 Wochen (27,6%) deutlich höher als die Vergleichswerte von  $ZrO_2$  (3,5% und 14,0%). Nach 12 Wochen waren die Werte identisch (11,4% bzw. 12,4%). Diese Beobachtung konnte dadurch erklärt werden, dass nach 4 und 8 Wochen Titan statistisch signifikant höhere Knochenresorptionen aufzeigte als  $ZrO_2$ , daher kam es auch zu einer erhöhten Schwankung der Messergebnisse. Nach 12 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Knochenresorptionen (vgl. 3.1.3). Die erhobenen Messwerte bei Ti-SLA bezüglich BIC waren identisch mit Werten die schon in vorangegangenen Studien bei gleichem oder unterschiedlichem Tiermodell beschrieben wurden. Buser et al. (1991) berichteten über Werte von 52,1% nach 3 und von 57,7% nach 6 Wochen, Kohal et al. (2009) beobachteten ähnliche Messergebnisse nach 14 (23,2% bzw. 36,4%) und 28 Tagen (39,4% bzw. 55,2%) und Koch et al. (2010) zeigten Werte von 40,9% nach 4 Monaten Integrationszeit. In einem ähnlichen Versuchsaufbau und identischem Tiermodell konnten Buser et al. (2004) jedoch auch deutliche höhere Messwerte für Ti-SLA Implantate nach 4 (66,6%) und 8 Wochen (75,5%) nachweisen. Dieser Unterschied konnte zum einen auf das spezielle Design der „Knochenkammer-Implantate“, die von Buser et al. (2004) verwendet wurden und zum anderen auf die unterschiedliche Methodik der BIC Bestimmung zurückgeführt werden.

Im Vergleich mit BIC-Messwerten von  $ZrO_2$ -Implantaten von anderen Untersuchungsgruppen war auffällig, dass nur Sennerby et al. (2005), Kohal et al. (2009) und Rocchietta et al. (2009), trotz eines jeweils unterschiedlichen Tiermodells, betragsmäßig ähnliche Ergebnisse vorweisen konnten. In allen anderen Studien wurden deutlich höhere Werte zwischen 48,0% und 82,9% berichtet (Integrationszeiten zwischen 14 Tagen und 24 Monaten). Diese unterschiedlichen Werte konnten durch die unterschiedlichen Tiermodelle und Untersuchungszeitpunkte (Akagawa et al. 1993, 1998, Hoffmann et al. 2008, Koch et al. 2010, Kohal et al. 2004, 2009, Langhoff et al. 2008, Rocchietta et al. 2009, Sennerby et al. 2005) erklärt werden. Bei den Studien-  
gruppen, die ebenfalls das Miniaturschwein verwendeten, konnten die unterschiedli-

chen Werte dadurch erklärt werden, dass die Implantate nicht in Maxillae sondern in Mandibulae (Schliephake et al. 2010, Stadlinger et al. 2010) oder Tibiae (Depprich et al. 2008b) inseriert wurden. Auch wurde in allen Untersuchungen ein unterschiedliches Verfahren zur Bestimmung des BIC bzw. eine differente Markierung der ROI angewandt.

Die Bone Density Werte sowohl für Ti-SLA als auch für ZrO<sub>2</sub> stiegen im Verlauf der Untersuchungen stetig an. Ähnliche Beträge und Verläufe der Ergebnisse beobachteten auch Lee et al. (2009) nach 3 und 6 Wochen und Schliephake et al. (2010) nach 4 und 13 Wochen.

Auffällig war weiterhin, dass vor allem für Zirkoniumdioxid zwischen der 4- und 8-Wochengruppe ein deutlich stärkerer betragsmäßiger Anstieg der Messwerte als zwischen der 8- und 12-Wochengruppe feststellbar war. Auch Chang et al. (1996) berichteten, dass zwischen der 8. und 24. Integrationswoche die peri-implantäre Knochenmenge nicht mehr anstieg, sondern lediglich der Reifegrad des Knochens zugenommen hatte.

Die erhobenen Bone Density Werte variierten zwischen 29,0% und 51,6% (Ti-SLA) bzw. zwischen 42,3% und 54,6% (ZrO<sub>2</sub>). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch andere Studiengruppen (Akagawa et al. 1998, Johansson et al. 1994, Lee et al. 2009, Schliephake et al. 2010, Sennerby et al. 2005). Lediglich Stadlinger et al. (2010) konnten nach 4 Wochen Integrationszeit deutlich erhöhte Messwerte (Titan: 74,36%; ZrO<sub>2</sub>: 62,54%, 79,58%) feststellen.

Nach 4 und 12 Wochen zeigten die Zirkoniumdioxidimplantate höhere Mittelwerte als die Probekörper aus Titan. Nach 12 Wochen war der Unterschied nur noch gering. Daraus ließ sich folgern, dass vor allem in der initialen Heilungsphase eine gesteigerte Oberflächenmikrorauheit nicht das entscheidende Kriterium für die erhöhte Ausbildung der Bone Density gewesen ist. Diese Beobachtung entsprach auch den Ergebnissen von anderen Studien (Lee et al. 2009, Schliephake et al. 2010, Stadlinger et al. 2010).

Die unterschiedlichen Verhältnisse der Standardabweichungen zwischen BIC, Bone Density und Biomechanik konnten dadurch erklärt werden, dass (im Gegensatz zu den Implantaten, die für die biomechanischen Ausdrehwerte vorgesehen waren,) an den anterioren Probekörpern keine PEEK-Kappen verwendet wurden und es nur vereinzelt zu entzündlichen peri-implantären Prozessen (vgl. 3.3) kam. Dadurch hatten die individuellen Faktoren innerhalb des einzelnen Versuchstieres (Knochenquali-

tät, mögliche Fehlbelastung durch Kaubewegungen während der Integrationsphase, Implantation in nicht knöchernes Gewebe) stärkeren Einfluss auf die Messwerte als die entzündlichen Prozesse.

In einer Folgestudie der vorliegenden Untersuchung verwendeten Gahlert et al. (2012b) Probekörper mit identischer Oberflächenmikrotopographie. Die Autoren berichteten von deutlich höheren BIC-Werten (Ti-SLA: 61,1%, 63,6%, 68,2%, ZrO<sub>2</sub>: 60,4%, 65,4%, 63,3%) und Bone Density Werten (Ti-SLA: 64,7%, 79,2%, 83,7%, ZrO<sub>2</sub>: 70%, 67,1%, 68,3%) nach 4, 8 und 12 Wochen. Im Verlauf der Untersuchungen wurde von keinen peri-implantären Infektionen berichtet. Aufgrund dieser Tatsache konnte davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Studie ohne die oben beschriebenen peri-implantären Infektionen noch deutlich bessere Ergebnisse bezüglich der untersuchten Parameter messbar gewesen wären.

Die histomorphometrischen Messungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Materialien. Bezüglich BIC waren die Medianwerte der Titanimplantate nach 8 und 12 Wochen leicht erhöht und bezüglich Bone Density waren zu allen Untersuchungszeitpunkten jeweils die Medianwerte der Zirkoniumdioxidimplantate höher als die Werte der Vergleichsproben. Daraus ließ sich folgern, dass eine gesteigerte Oberflächenmikrorauheit für die Ausbildung der Bone To Implant Contact-Ratio wichtiger war als für die Ausbildung der Bone Density.

Da sich keine Unterschiede zwischen beiden Materialien zeigten, sind sie aufgrund der histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen als gleichwertig einzustufen. Außerdem konnte aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass eine Insertion von ZrO<sub>2</sub>-Implantaten mit mikrorauer Oberflächentopografie in reizlos verknöcherte Extraktionsalveolen problemlos möglich war.

### **4.3 Schlussfolgerungen**

Die biomechanischen Ausdrehversuche zeigten nach 8 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Materialien. Aufgrund der starken Streuung der Messergebnisse nach 4 und 12 Wochen konnte zu diesen Zeitpunkten keine statistisch fundierte Aussage gemacht werden. Da sich jedoch beim Vergleich der Gesamtmittelwerte kein Unterschied zwischen Titan und Zirkoniumdioxid zeigte, erschien es gerechtfertigt für diese Untersuchungszeitpunkte von einer Gleichheit beider Materialien auszugehen.

In der histologischen Untersuchung wurde sowohl für Zirkoniumdioxid als auch für Titan eine direkte Knochenanlagerung an die Oberflächen der Probekörper beobachtet. Eine Zwischenschicht aus lockerem Bindegewebe konnte nicht nachgewiesen werden.

Zu allen Untersuchungszeitpunkten (4, 8, 12 Wochen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter Bone Implant Contact-Ratio und Bone Density.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützten die Schlussfolgerung, dass Zirkoniumdioxidimplantate mit einer mikrorauen Oberfläche zumindest eine vergleichbare osseointegrative Kapazität besitzen wie Titanimplantate mit sandgestrahlter und säuregeätzter Oberfläche.

Es zeigte sich zudem, dass Zirkoniumdioxidimplantate eine geringere Neigung zur Ausbildung von ausgedehnten peri-implantären Infektionen hatten.

#### **4.4 Zusammenfassung**

Ziel der Studie war die Untersuchung des osseointegrativen Verhaltens von zylindrischen Zirkoniumdioxidimplantaten mit einer speziellen mikrorauen Oberfläche im Vergleich zu geometrisch identischen Ti-SLA Implantaten. Dazu wurden klinische, biomechanische und histologische bzw. histomorphometrische Untersuchungen am Miniaturschwein durchgeführt.

Nach Extraktion der Zähne 2 und 3 im Oberkiefer mit anschließender 6 monatiger Heilungsphase wurden 16 Miniaturschweinen insgesamt 96 Implantate implantiert. Jedes Tier erhielt 6 Implantate (3x ZrO<sub>2</sub>, 3x Ti-SLA). Nach 4, 8 und 12 Wochen Einheilphase erfolgte die Euthanasie der Tiere. Insgesamt konnten 59 Implantate den biomechanischen Ausdrehversuchen zugeführt und 28 Implantate histologisch bzw. histomorphometrisch untersucht werden.

Bei beiden Materialien zeigten sich peri-implantäre Infektionen und nach 4 bzw. 8 Wochen konnten bei den Ti-SLA Implantaten signifikant mehr krestale Knochenresorptionen nachgewiesen werden.

Die mittleren Ausdrehwerte für ZrO<sub>2</sub> betragen 42,4 Ncm nach 4 Wochen, 69,6 Ncm nach 8 Wochen und 69,3 Ncm nach 12 Wochen. Für Ti-SLA konnten zu den gleichen Untersuchungszeitpunkten jeweils Werte von 42,1 Ncm, 75,0 Ncm und 73,1 Ncm gemessen werden. Die biomechanischen Messungen ergaben zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Materialien.

Histologisch konnte an beide Materialien eine direkte Knochenanlagerung an die Implantatoberflächen beobachtet werden. Die Zirkoniumdioxidimplantate zeigten Bone Implant Contact-Werte von 27,1% nach 4 Wochen, 51,9% nach 8 Wochen und 51,1% nach 12 Wochen. Im Vergleich dazu betragen die Werte der Titanimplantate 23,5%, 53,3% und 58,8%. Bezüglich der Bone Density variierten die Werte für ZrO<sub>2</sub> zwischen 42,3%, 52,6% und 54,6% und für Ti-SLA zwischen 29,0%, 44,1% und 51,6%. Die histomorphometrischen Messungen ließen zu keinem der Untersuchungszeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Materialien erkennen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung führten zu der Erkenntnis, dass ZrO<sub>2</sub>-Implantate mit mikrorauer Oberfläche zumindest eine vergleichbare osseointegrative Kapazität besitzen wie Ti-SLA-Implantate.

## 5 Literaturverzeichnis

1. **Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI.** A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*, **10**(6):387-416, 1981
2. **Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T.** Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **5**(4):347-359, 1990
3. **Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H.** Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. *J Prosthet Dent*, **69**(6):599-604, 1993
4. **Akagawa Y, Hosokawa R, Sato Y, Kamayama K.** Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: a clinical and histologic study. *J Prosthet Dent*, **80**(5):551-558, 1998
5. **Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J.** Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta orthopaedica Scandinavica*, **52**(2):155-170, 1981
6. **Albrektsson T, Hansson HA, Kasemo B, Larsson K, Lundstrom I, McQueen DH, Skalak R.** The interface zone of inorganic implants in vivo: titanium implants in bone. *Annals of Biomedical Engineering*, **11**:1-27, 1983
7. **Albrektsson T, Hansson HA, Ivarsson B.** Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. *Biomaterials*, **6**(2):97-101, 1985
8. **Albrektsson T, Sennerby L, Wennerberg A.** State of the art of oral implants. *Periodontology 2000*, **47**:15-26, 2008
9. **Aldini NN, Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Martini L, Giardino R, Ravaglioli A, Krajewski A, Mazzocchi M, Dubini B, Ponzi-Bossi MG, Rustichelli F, Stanic V.** Improvement in zirconia osseointegration by means of a biological glass coating: An in vitro and in vivo investigation. *Journal of biomedical materials research*, **61**(2):282-289, 2002
10. **Aldini NN, Fini M, Giavaresi G, Martini L, Dubini B, Ponzi Bossi MG, Rustichelli F, Krajewski A, Ravaglioli A, Mazzocchi M, Giardino R.** Osteointegration of bioactive glass-coated and uncoated zirconia in osteopenic bone: an in vivo experimental study. *Journal of biomedical materials research Part A*, **68**(2):264-272, 2004
11. **Andreiotelli M, Kohal RJ.** Fracture strength of zirconia implants after artificial aging. *Clinical implant dentistry and related research*, **11**(2):158-166, 2009

12. **Andreiotelli M, Wenz HJ, Kohal RJ.** Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. *Clinical Oral Implants Research*, **20 Suppl 4**:32-47, 2009
13. **Att W, Tsukimura N, Suzuki T, Ogawa T.** Effect of supramicron roughness characteristics produced by 1- and 2-step acid etching on the osseointegration capability of titanium. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **22(5)**:719-728, 2007
14. **Baier RE, Meyer AE, Natiella JR, Natiella RR, Carter JM.** Surface properties determine bioadhesive outcomes: methods and results. *Journal of biomedical materials research*, **18(4)**:337-355, 1984
15. **Berge TI, Gronningsaeter AG.** Survival of single crystal sapphire implants supporting mandibular overdentures. *Clinical Oral Implants Research*, **11(2)**:154-162, 2000
16. **Bianco PD, Ducheyne P, Cuckler JM.** Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. *Journal of biomedical materials research*, **31(2)**:227-234, 1996
17. **Blaschke C, Volz U.** Soft and hard tissue response to zirconium dioxide dental implants--a clinical study in man. *Neuro endocrinology letters*, **27 Suppl 1**:69-72, 2006
18. **Bollen CM, Papaioanno W, Van Eldere J, Schepers E, Quirynen M, van Steenberghe D.** The influence of abutment surface roughness on plaque accumulation and peri-implant mucositis. *Clinical Oral Implants Research*, **7(3)**:201-211, 1996
19. **Bormann KH, Gellrich NC, Kniha H, Dard M, Wieland M, Gahlert M.** Biomechanical evaluation of a microstructured zirconia implant by a removal torque comparison with a standard Ti-SLA implant. *Clinical Oral Implants Research*, **23(10)**:1210-1216, 2012
20. **Bornstein MM, Lussi A, Schmid B, Belser UC, Buser D.** Early loading of nonsubmerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: 3-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **18(5)**:659-666, 2003
21. **Bornstein MM, Schmid B, Belser UC, Lussi A, Buser D.** Early loading of non-submerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface. 5-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *Clinical Oral Implants Research*, **16(6)**:631-638, 2005
22. **Bornstein MM, Harnisch H, Lussi A, Buser D.** Clinical performance of wide-body implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: results of a 3-year follow-up study in a referral clinic. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **22(4)**:631-638, 2007

23. **Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM.** Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **7**(3):302-310, 1992
24. **Boyan BD, Batzer R, Kieswetter K, Liu Y, Cochran DL, Szmuckler-Moncier S, Dean DD, Schwartz Z.** Titanium surface roughness alters responsiveness of MG63 osteoblast-like cells to 1 alpha,25-(OH)2D3. *Journal of biomedical materials research*, **39**(1):77-85, 1998
25. **Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A.** Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, **3**(2):81-100, 1969
26. **Branemark PI.** Osseointegration and its experimental background. *The Journal of prosthetic dentistry*, **50**(3):399-410, 1983
27. **Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B.** Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials*, **4**(1):25-28, 1983
28. **Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H.** Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of biomedical materials research*, **25**(7):889-902, 1991
29. **Buser D, Ruskin J, Higginbottom F, Hardwick R, Dahlin C, Schenk RK.** Osseointegration of titanium implants in bone regenerated in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **10**(6):666-681, 1995
30. **Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Belser UC, Lang NP.** Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research*, **8**(3):161-172, 1997
31. **Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP.** Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **13**(5):611-619, 1998
32. **Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, Snetivy D, Nolte LP.** Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *Journal of biomedical materials research*, **45**(2):75-83, 1999
33. **Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG.** Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research*, **83**(7):529-533, 2004
34. **Chang YS, Oka M, Nakamura T, Gu HO.** Bone remodeling around implanted ceramics. *Journal of biomedical materials research*, **30**(1):117-124, 1996

35. **Chevalier J.** What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials*, **27**(4):535-543, 2006
36. **Christel P, Meunier A, Heller M, Torre JP, Peille CN.** Mechanical properties and short-term in-vivo evaluation of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia. *Journal of biomedical materials research*, **23**(1):45-61, 1989
37. **Christel PS.** Zirconia: the second generation of ceramics for total hip replacement. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute*, **49**(2):170-177, 1989
38. **Cochran DL, Nummikoski PV, Higginbottom FL, Hermann JS, Makins SR, Buser D.** Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results. *Clinical Oral Implants Research*, **7**(3):240-252, 1996
39. **Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D.** Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *Journal of biomedical materials research*, **40**(1):1-11, 1998
40. **Cochran DL, Buser D, ten Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor TM, Bernard JP, Peters F, Simpson JP.** The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clinical Oral Implants Research*, **13**(2):144-153, 2002
41. **d'Hoedt B.** 10 Jahre Tübinger Implantat aus Frialit. Eine Zwischenauswertung der Implantatdatei. *Z Zahnärztl Impl*, **2**:6-10, 1986
42. **d'Hoedt B, Büsing CM.** Oberflächenstruktur und Knochenanlagerung bei Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Keramikimplantaten. Eine tierexperimentelle Studie. *Z Zahnärztl Impl*, **2**:5-10, 1986
43. **d'Hoedt B, Schulte W.** A comparative study of results with various endosseous implant systems. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **4**(2):95-105, 1989
44. **De Wijs FL, Van Dongen RC, De Lange GL, De Putter C.** Front tooth replacement with Tübingen (Frialit) implants. *Journal of oral rehabilitation*, **21**(1):11-26, 1994
45. **Degidi M, Artese L, Scarano A, Perrotti V, Gehrke P, Piattelli A.** Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *Journal of periodontology*, **77**(1):73-80, 2006

46. **Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Mahn E, Lammers L, Handschel J, Naujoks C, Wiesmann HP, Kubler NR, Meyer U.** Osseointegration of zirconia implants: an SEM observation of the bone-implant interface. *Head Face Med*, **4**:25, 2008a
47. **Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Naujoks C, Wiesmann HP, Kiattavorncharoen S, Lauer HC, Meyer U, Kubler NR, Handschel J.** Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head Face Med*, **4**:30, 2008b
48. **Eichhorn S, Schreiber U:** Prüfbericht: Zahnimplantate aus Titan und Zirkonoxidkeramik. In. München: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Abteilung Biomechanik; 2007: 1-45.
49. **Eitel F, Klapp F, Jacobson W, Schweiberer L.** Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery Archiv fur orthopadische und Unfall-Chirurgie*, **99**(1):59-64, 1981a
50. **Eitel F, Seiler H, Schweiberer L.** Vergleichende morphologische Untersuchungen zur Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Regenerationsprozess des menschlichen Röhrenknochens. II. Untersuchungsergebnisse. *Unfallheilkunde*, **84**:255-264, 1981b
51. **Eitel F, Seibold R, Wilhem K.** Gefäßverteilungsmuster langer Röhrenknochen in Abhängigkeit von Lebensalter und Tierart. *Hefte zur Unfallheilkunde*, **181**:229-236, 1986
52. **Ellingsen JE.** Surface configurations of dental implants. *Periodontology 2000*, **17**:36-46, 1998
53. **Fartash B, Tangerud T, Silness J, Arvidson K.** Rehabilitation of mandibular edentulism by single crystal sapphire implants and overdentures: 3-12 year results in 86 patients. A dual center international study. *Clinical Oral Implants Research*, **7**(3):220-229, 1996
54. **Fartash B, Arvidson K.** Long-term evaluation of single crystal sapphire implants as abutments in fixed prosthodontics. *Clinical Oral Implants Research*, **8**(1):58-67, 1997
55. **Ferguson SJ, Broggini N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Buser D.** Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *Journal of biomedical materials research Part A*, **78**(2):291-297, 2006
56. **Fugazzotto PA, Vlassis J, Butler B.** ITI implant use in private practice: clinical results with 5,526 implants followed up to 72+ months in function. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **19**(3):408-412, 2004

57. **Gahlert M, Gudehus T, Eichhorn S, Steinhauser E, Kniha H, Erhardt W.** Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*, **18**(5):662-668, 2007
58. **Gahlert M, Burtscher D, Pfundstein G, Grunert I, Kniha H, Roehling S.** Dental zirconia implants up to three years in function: A retrospective clinical study, evaluation of the prosthetic restorations and failures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **Review Process**, 2012a
59. **Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, Kniha H, Milz S, Bormann K.** In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clinical Oral Implants Research*, **23**(3):281-286, 2012b
60. **Garvie RC, Hannik RH, T. PR.** Ceramic steel? *Nature*, **258**(25):703-704, 1975
61. **Glauser R, Sailer I, Wohlwend A, Studer S, Schibli M, Scharer P.** Experimental zirconia abutments for implant-supported single-tooth restorations in esthetically demanding regions: 4-year results of a prospective clinical study. *The International journal of prosthodontics*, **17**(3):285-290, 2004
62. **Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E, Jensen JS, Holmen A.** Histomorphometric and removal torque analysis for TiO<sub>2</sub>-blasted titanium implants. An experimental study on dogs. *Clinical Oral Implants Research*, **3**(2):77-84, 1992
63. **Grössner-Schreiber B, Griepentrog M, Haustein I, Muller WD, Lange KP, Briedigkeit H, Gobel UB.** Plaque formation on surface modified dental implants. An in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, **12**(6):543-551, 2001
64. **Henry PJ, Laney WR, Jemt T, Harris D, Krogh PH, Polizzi G, Zarb GA, Herrmann I.** Osseointegrated implants for single-tooth replacement: a prospective 5-year multicenter study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **11**(4):450-455, 1996
65. **Henry PJ, Tan AE, Leavy J, Johansson CB, Albrektsson T.** Tissue regeneration in bony defects adjacent to immediately loaded titanium implants placed into extraction sockets: a study in dogs. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **12**(6):758-766, 1997
66. **Hoffmann O, Angelov N, Gallez F, Jung RE, Weber FE.** The zirconia implant-bone interface: a preliminary histologic evaluation in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **23**(4):691-695, 2008
67. **Holst S, Blatz MB, Hegenbarth E, Wichmann M, Eitner S.** Prosthodontic considerations for predictable single-implant esthetics in the anterior maxilla. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, **63**(9 Suppl 2):89-96, 2005

68. **Hönig M, Merten HA.** Das Göttinger Miniaturschwein (GMS) als Versuchstier in der human-medizinischen osteologischen Grundlagenforschung. *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie*, **9**:244-254, 1993
69. **Ichikawa Y, Akagawa Y, Nikai H, Tsuru H.** Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo. *The Journal of prosthetic dentistry*, **68**(2):322-326, 1992
70. **Implants for surgery - Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP).** In: *ISO/FDIS 13356*. 2008.
71. **Isidor F.** Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research*, **7**(2):143-152, 1996
72. **Isidor F.** Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clinical Oral Implants Research*, **8**(1):1-9, 1997
73. **Jemt T.** Modified single and short-span restorations supported by osseointegrated fixtures in the partially edentulous jaw. *The Journal of prosthetic dentistry*, **55**(2):243-247, 1986
74. **Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, Johns RB, McKenna S, McNamara DC, van Steenberghe D, Taylor R, Watson RM, Herrmann I.** A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **11**(3):291-298, 1996
75. **Johansson CB, Wennerberg A, Albrektsson T.** Quantitative comparison of screw-shaped commercially pure titanium and zirconium implants in rabbit tibia. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, **5**:340-344, 1994
76. **Kasemo B.** Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *The Journal of prosthetic dentistry*, **49**(6):832-837, 1983
77. **Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW, Cochran DL, Simpson J, Dean DD, Boyan BD.** Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. *Journal of biomedical materials research*, **32**(1):55-63, 1996
78. **Kilpadi DV, Lemons JE.** Surface energy characterization of unalloyed titanium implants. *Journal of biomedical materials research*, **28**(12):1419-1425, 1994
79. **Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A.** Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*, **8**(6):442-447, 1997

80. **Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD.** Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*, **12**(4):350-357, 2001
81. **Koch FP, Weng D, Kramer S, Biesterfeld S, Jahn-Eimermacher A, Wagner W.** Osseointegration of one-piece zirconia implants compared with a titanium implant of identical design: a histomorphometric study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, **21**(3):350-356, 2010
82. **Kohal RJ, Weng D, Bachle M, Strub JR.** Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol*, **75**(9):1262-1268, 2004
83. **Kohal RJ, Klaus G, Strub JR.** Zirconia-implant-supported all-ceramic crowns withstand long-term load: a pilot investigation. *Clinical Oral Implants Research*, **17**(5):565-571, 2006
84. **Kohal RJ, Att W, Bachle M, Butz F.** Ceramic abutments and ceramic oral implants. An update. *Periodontology 2000*, **47**:224-243, 2008
85. **Kohal RJ, Wolkewitz M, Hinze M, Han JS, Bachle M, Butz F.** Biomechanical and histological behavior of zirconia implants: an experiment in the rat. *Clin Oral Implants Res*, **20**(4):333-339, 2009
86. **Lalor PA, Revell PA, Gray AB, Wright S, Railton GT, Freeman MA.** Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *The Journal of bone and joint surgery British volume*, **73**(1):25-28, 1991
87. **Lambrich M, Iglhaut G.** Vergleich der Überlebensrate von Zirkonoxid- und Titanimplantaten. *Z Zahnärztl Impl*, **24**(3), 2008
88. **Lang NP, Bragger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS.** Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clinical Oral Implants Research*, **4**(1):2-11, 1993
89. **Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, Kalchofner K, Nuss K, von Rechenberg B.** Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **37**(12):1125-1132, 2008
90. **Lawson S.** Environmental Degradation of Zirconia Ceramics. *Journal of the European Ceramic Society*, **15**:485-502, 1995
91. **Lee J, Sieweke JH, Rodriguez NA, Schupbach P, Lindstrom H, Susin C, Wikesjo UM.** Evaluation of nano-technology-modified zirconia oral implants: a study in rabbits. *J Clin Periodontol*, **36**(7):610-617, 2009
92. **Leventhal GS.** Titanium, a metal for surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume*, **33-A**(2):473-474, 1951

93. **Li D, Ferguson SJ, Beutler T, Cochran DL, Sittig C, Hirt HP, Buser D.** Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acid-etched titanium surface for dental implants. *Journal of biomedical materials research*, **60**(2):325-332, 2002
94. **Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C.** Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, **3**(1):9-16, 1992
95. **Lindquist LW, Rockler B, Carlsson GE.** Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. *The Journal of prosthetic dentistry*, **59**(1):59-63, 1988
96. **Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T.** A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, **7**(4):329-336, 1996
97. **Loe H, Theilade E, Jensen SB.** Experimental Gingivitis in Man. *The Journal of periodontology*, **36**:177-187, 1965
98. **Marinello CP, Meyenberg KH, Zitzmann N, Luthy H, Soom U, Imoberdorf M.** Single-tooth replacement: some clinical aspects. *Journal of esthetic dentistry*, **9**(4):169-178, 1997
99. **Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J, Jr., Dean DD, Cochran DL, Boyan BD.** Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *Journal of biomedical materials research*, **29**(3):389-401, 1995
100. **McKinney RV, Jr., Koth DL, Steflik DE.** The single-crystal sapphire endosseous dental implant. I. Material characteristics and placement techniques. *The Journal of oral implantology*, **10**(3):487-503, 1982
101. **Mellinghoff J.** Erste klinische Ergebnisse zu dentalen Schraubenimplantaten aus Zirkonoxid. *Z Zahnärztl Impl*, **22**(4):288-293, 2006
102. **Mellinghoff J.** Qualität des periimplantären Weich-gewebeattachments von Zirkoniumdioxid-Implantaten (Abutments). Vergleich der Ergebnisse einer Literaturrecherche mit den Erfahrungen aus der eigenen Praxis. *Z Zahnärztl Impl*, **26**(1):8-17, 2010
103. **Merickse-Stern R, Aerni D, Geering AH, Buser D.** Long-term evaluation of non-submerged hollow cylinder implants. Clinical and radiographic results. *Clinical Oral Implants Research*, **12**(3):252-259, 2001
104. **Müller W, Piesold J, Glien W.** Eigenschaften und klinische Anwendung von Kieferimplantaten aus Aluminiumoxidkeramik Bionit. *Stomatol DDR*, **38**:673-678, 1988

105. **Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, Toutenburg H, Cochran DL.** Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **22(5):755-760**, 2007
106. **Oliva J, Oliva X, Oliva JD.** One-year follow-up of first consecutive 100 zirconia dental implants in humans: a comparison of 2 different rough surfaces. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **22(3):430-435**, 2007
107. **Oliva J, Oliva X, Oliva JD.** Five-year success rate of 831 consecutively placed Zirconia dental implants in humans: a comparison of three different rough surfaces. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **25(2):336-344**, 2010
108. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **2(6):595-610**, 1987
109. **Piattelli A, Scarano A, Piattelli M.** Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *Journal of periodontology*, **69(2):178-184**, 1998
110. **Piconi C, Maccauro G.** Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*, **20(1):1-25**, 1999
111. **Pigot JL, Dubruille JH, Dubruille MT, Mercier JP, Cohen P.** [Ceramic implants to benefit complete lower dentures]. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*, **98 Suppl 1:10-13**, 1997
112. **Pohl Y, Joos G, Schuberth S, Sefcsik J, Hauck M, Furka I, Kirschner H.** Der Hund als Modell für die zahnärztliche Implantologie. *Acta Chirurgica Austriaca*, **117:13-14**, 1995
113. **Qahash M, Hardwick WR, Rohrer MD, Wozney JM, Wikesjo UM.** Surface-etching enhances titanium implant osseointegration in newly formed (rhBMP-2-induced) and native bone. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **22(3):472-477**, 2007
114. **Quirynen M, Bollen CM.** The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *Journal of clinical periodontology*, **22(1):1-14**, 1995
115. **Rasperini G, Maglione M, Cocconcelli P, Simion M.** In vivo early plaque formation on pure titanium and ceramic abutments: a comparative microbiological and SEM analysis. *Clinical Oral Implants Research*, **9(6):357-364**, 1998

116. **Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, Torricelli P.** Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **17**(6):793-798, 2002
117. **Rocchietta I, Fontana F, Addis A, Schupbach P, Simion M.** Surface-modified zirconia implants: tissue response in rabbits. *Clin Oral Implants Res*, **20**(8):844-850, 2009
118. **Rocuzzo M, Bunino M, Prioglio F, Bianchi SD.** Early loading of sandblasted and acid-etched (SLA) implants: a prospective split-mouth comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, **12**(6):572-578, 2001
119. **Rothamel D, Ferrari D, Herten M, Schwarz F, Becker J.** Biokompatibilität und Hartgewebsintegration einphasiger oberflächenstrukturierter Zirkonoxidimplantate - Eine kombinierte In-vitro- und In-vivo-Studie. *Implantologie*, **15**(4):404-414, 2007
120. **Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J.** Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. *Journal of biomedical materials research Part A*, **76**(2):323-334, 2006
121. **Sahin S, Akagawa Y, Wadamoto M, Sato Y.** The three-dimensional bone interface of an osseointegrated implant. II: A morphometric evaluation after three months of loading. *The Journal of prosthetic dentistry*, **76**(2):176-180, 1996
122. **Sandhaus S.** [Technic and instrumentation of the implant C.B.S. (Cristalline Bone Screw)]. *Informatore Odonto-Stomatologico*, **4**(3):19-24, 1968
123. **Sandhaus S.** [Oral rehabilitation using implantation method C.B.S.]. *ZWR*, **80**(13):597-604, 1971
124. **Sandhaus S.** [The Cerasand endosseous implant]. *Actualites odonto-stomatologiques*, **41**(160 Spec No):607-626, 1987
125. **Sandhaus S.** Zirkoniumoxid - ein Rückblick auf 50 Forschungsjahre und vier Materialgenerationen. *Implantologie*, **15**(4):365-366, 2007
126. **Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A.** Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol*, **29**(1):8-12, 2003
127. **Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A.** Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *Journal of periodontology*, **75**(2):292-296, 2004
128. **Schliephake H, Hefti T, Schlottig F, Gedet P, Staedt H.** Mechanical anchorage and peri-implant bone formation of surface-modified zirconia in minipigs. *J Clin Periodontol*, **37**(9):818-828, 2010

129. **Schrader ME.** On adhesion of biological substances to low energy solid surfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, **88**(1):296-297, 1982
130. **Schroeder A, Pohler O, Sutter F.** Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray. *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde*, **86**(7):713-727, 1976
131. **Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F.** The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *Journal of maxillofacial surgery*, **9**(1):15-25, 1981
132. **Schulte W, Heimke G.** The Tuebinger immediate implant. *Die Quintessenz*, **27**(6):17 - 23, 1976
133. **Schultze-Mosgau S, Schliephake H, Radespiel-Troger M, Neukam FW.** Osseointegration of endodontic endosseous cones: zirconium oxide vs titanium. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **89**(1):91-98, 2000
134. **Schwartz Z, Boyan BD.** Underlying mechanisms at the bone-biomaterial interface. *Journal of cellular biochemistry*, **56**(3):340-347, 1994
135. **Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J.** Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, **18**(4):481-488, 2007
136. **Schweiberer L, van de Berg A, Dambe L.** Das Verhalten intraossärer Gefäße nach Osteosynthese der frakturierten Tibia des Hundes. *Therapiewoche*, **27**:1330-1332, 1970
137. **Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M.** Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res*, **7 Suppl 1**:S13-20, 2005
138. **Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, Maestro A.** Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clinical Oral Implants Research*, **19**(8):823-835, 2008
139. **Silva NR, Coelho PG, Fernandes CA, Navarro JM, Dias RA, Thompson VP.** Reliability of one-piece ceramic implant. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*, **88**(2):419-426, 2009
140. **Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, Kuhlisch E, Mai R.** Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **39**(6):585-592, 2010

141. **Stanic V, Aldini NN, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Krajewski A, Ravaglioli A, Mazzocchi M, Dubini B, Bossi MG, Rustichelli F.** Osteointegration of bioactive glass-coated zirconia in healthy bone: an in vivo evaluation. *Biomaterials*, **23**(18):3833-3841, 2002
142. **Steflik DE, McKinney RV, Jr., Koth DL.** A statistical analysis of the clinical response to the single-crystal sapphire endosseous dental implant in dog jaws. *Journal of dental research*, **62**(12):1212-1215, 1983
143. **Steinemann SG.** Titanium--the material of choice? *Periodontology 2000*, **17**:7-21, 1998
144. **Straumann AG.** Die SLA®-Implantatoberfläche von Straumann: Verkürzte Einheilzeit klinisch nachgewiesen, 2004.
145. **Strub JR, Rohner D, Schärer P.** Die Versorgung eines Lückengebisses mit implantatgetragenen Brücken. Eine Longitudinalstudie über 7,5 Jahre. *Z Zahnärztl Impl*, **3**:242-254, 1987
146. **Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Roser K, Wennerberg A, Albrektsson T.** Oxidized implants and their influence on the bone response. *Journal of materials science Materials in medicine*, **12**(10-12):1025-1031, 2001
147. **Sul YT, Johansson CB, Kang Y, Jeon DG, Albrektsson T.** Bone reactions to oxidized titanium implants with electrochemical anion sulphuric acid and phosphoric acid incorporation. *Clinical implant dentistry and related research*, **4**(2):78-87, 2002
148. **Tinschert J, Tokmakidis K, Latzke P, Natt G, Spiekermann H.** Zirkonoxid in der Implantologie - Grundlagen und aktuelle Aspekte. *Implantologie*, **15**(4):371-381, 2007
149. **Tonino AJ, Therin M, Doyle C.** Hydroxyapatite-coated femoral stems. Histology and histomorphometry around five components retrieved at post mortem. *The Journal of bone and joint surgery British volume*, **81**(1):148-154, 1999
150. **Tschernitschek H, Borchers L, Geurtsen W.** Nonalloyed titanium as a bioinert metal--a review. *Quintessence international*, **36**(7-8):523-530, 2005
151. **Veis AA, Papadimitriou S, Trisi P, Tsirlis AT, Parissis NA, Kenealy JN.** Osseointegration of Osseotite and machined-surfaced titanium implants in membrane-covered critical-sized defects: a histologic and histometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, **18**(2):153-160, 2007
152. **Wadamoto M, Akagawa Y, Sato Y, Kubo T.** The three-dimensional bone interface of an osseointegrated implant. I: A morphometric evaluation in initial healing. *The Journal of prosthetic dentistry*, **76**(2):170-175, 1996

153. **Wang S, Liu Y, Fang D, Shi S.** The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral diseases*, **13**(6):530-537, 2007
154. **Weingart D, Steinemann S, Schilli W, Strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J.** Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, **23**(6 Pt 2):450-452, 1994
155. **Welander M, Abrahamsson I, Berglundh T.** The mucosal barrier at implant abutments of different materials. *Clinical Oral Implants Research*, **19**(7):635-641, 2008
156. **Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ.** A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clinical Oral Implants Research*, **6**(1):24-30, 1995
157. **Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B.** Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **11**(1):38-45, 1996
158. **Wissing H, Stürmer KM, Breidenstein G.** Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspecies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. *Hefte zur Unfallheilkunde*, **212**:478-489, 1990
159. **Zetterqvist L, Anneroth G, Nordenram A.** Tissue integration of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-ceramic dental implants: an experimental study in monkeys. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, **6**(3):285-293, 1991
160. **Zetterqvist L, Anneroth G, Nordenram A, Wroblewski R.** X-ray microanalytical and morphological observations of the interface region between ceramic implant and bone. *Clinical Oral Implants Research*, **6**(2):104-113, 1995

## 6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Milz für die Bereitschaft diese Arbeit als Doktorvater zu betreuen, für die Einführung in den wissenschaftlichen Denkprozess, für seine Unterstützung während der Versuchsdurchführung am AO Forschungsinstitut und vor allem für seine fachliche Kompetenz und seine Menschlichkeit im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dipl.-Ing. Christoph Sprecher vom AO Forschungsinstitut in Davos danke ich für seine Unterstützung im Rahmen der histologischen und histomorphometrischen Auswertungen, insbesondere für die Programmierung der Auswertungssoftware, für viele konstruktive Gespräche und für die Einführung in die wissenschaftlichen Handlungsabläufe.

Weiterer Dank gilt Herrn Herrn Dr. Michel Dard, Herrn Dr. George Raeber, Herrn Dr. Jost Lussi, Herrn Dr. Sandro Matter und Herrn Dr. René Willi vom Institut Straumann AG und Herrn Dr. Marco Wieland für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen der Planung und Durchführung dieser Studie.

Weiterer Dank gilt meinem Chef und Mentor in Basel, Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Hans-Florian Zeilhofer, Chefarzt der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals in Basel, der in seiner Person mir bezüglich der Realisierung dieser Studie die notwendige akademische Freiheit hat zu Teil werden lassen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinen Eltern, Großeltern und bei meiner Freundin Alissa und meinem Sohn Maximilian für deren Unterstützung und Zuspruch im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. med. dent. Michael Gahlert bedanken:

Lieber Michael,

ich danke Dir von Herzen, dass Du mir die Möglichkeit gegeben hast an diesem Projekt und auch an den daraus entstandenen weiteren Studien mitzuarbeiten. Ich danke Dir für die fachliche Einführung in den Bereich der Implantologie und für Dein ständiges Engagement, diese Projekte weiter voranzubringen. Nicht zuletzt danke ich Dir auch für Deine Unterstützung in den letzten Jahren sowohl in privaten als auch in beruflichen Bereichen und vor allem auch für Deine Freundschaft.