

Aus der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Abteilung Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Biologie und Pathologie der Weich- und Hartgewebe
um Titanimplantate:
Eine histologische, histometrische und
histomorphometrische
Studie am Menschen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des zahnmedizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2002

von Dominik Emmerich
geboren in Bad Kissingen

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. M. Schumacher
1. Gutachter: PD Dr. R. Kohal
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Krekeler
Promotionsjahr: 2003

Für meine Eltern, meine Geschwister und meine Freunde
Christian, Alexander und Sascha.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
2.	Literaturübersicht.....	10
2.1.	Einteilung der Implantate	10
2.1.1.	Einteilung nach dem Implantatdesign	10
2.1.2.	Einteilung enossaler Implantate nach der chirurgischen Insertionstechnik.....	11
2.1.3.	Einteilung der Implantate nach der Oberflächenbeschaffenheit.....	12
2.2.	Der Implantat-Knochen-Kontakt	14
2.3.	Osseointegration	15
2.3.1.	Distanz- und Kontaktosteogenese.....	16
2.3.2.	Die Mechanismen der Osseointegration	18
2.4.	Der Implantat-Mukosa-Kontakt.....	20
2.4.1.	Das epitheliale Attachment.....	21
2.4.2.	Das bindegewebige Attachment	22
2.4.3.	Die Schutzfunktion des Implantat-Mukosa-Kontaktes.....	23
2.5.	Biologische Breite/dentogingivaler Komplex von Zähnen und Implantaten	24
2.5.1.	Definition der biologischen Breite und des dentogingivalen/implantomukosalen Komplexes	25
2.5.2.	Die Dimensionen der biologischen Breite und des dentogingivalen/implantomukosalen Komplexes.....	25
2.6.	Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis	26
2.6.1.	Definition und Ätiologie.....	26
2.6.2.	Pathohistologie	28
2.6.2.1	Pathohistologie klinisch gesunder oder leicht entzündeter periimplantärer Mukosa	28
2.6.2.2	Pathohistologie klinisch moderat bis stark entzündeter periimplantärer Mukosa ...	29

2.6.2.3	Pathohistologie der Periimplantitis.....	30
2.7.	Krestaler Knochenabbau.....	31
3.	Zielsetzung der Studie	34
4.	Material und Methode.....	35
4.1.	Auswahl der Patienten	35
4.2.	Auswahl der Implantate	35
4.3.	Zeitlicher Ablauf der Studie	36
4.3.	Versuchsdurchführung.....	36
4.4.	Herstellung der histologischen Präparate	38
4.4.1.	Fixierung, Entwässerung und Infiltration	38
4.4.2.	Polymerisation	38
4.4.3.	Herstellung der Schliffe	39
4.4.4.	Toluidinblaufärbung	39
4.5.	Auswertung der histologischen Präparate	40
4.5.1.	Klassifizierung der Biopsien.....	40
4.5.2.	Festlegung der Referenzpunkte	40
4.5.3.	Allgemeine (patho-) histologische Analyse.....	41
4.5.4.	Histometrische Analyse	42
4.5.5.	Histomorphometrische Analyse der Implantatoberfläche	42
4.5.6.	Histomorphometrische Analyse der Osseointegration	43
4.5.7.	Histomorphometrie der Osseointegration der besten 2 Schraubenwindungen.....	43
4.6.	Statistik	43
5.	Ergebnisse.....	44
5.1.	Resultate der allgemeinen (patho-) histologischen Analyse.....	45
5.1.1.	(Patho-) Histologische Übersicht des Weichgewebes	46

5.1.2.	(Patho-) Histologische Übersicht des Hartgewebes	57
5.2.	Resultate der histometrischen Analyse der periimplantären Weichgewebe	62
5.3.	Resultate der histomorphometrischen Analyse der gesamten Implantatoberfläche von VDI bis VDI	65
5.4.	Resultate der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration vom ersten Knochen-Implantat-Kontakt (eKIK) bukkal zum eKIK lingual.....	66
5.5.	Resultate der histomorphometrische Analyse der Osseointegration der besten zwei Schraubenwindungen.....	67
6.	Diskussion.....	68
6.1.	Diskussion der Methode	68
6.1.1.	Entnahme der Implantate mit dem Trepanbohrer	68
6.1.2.	Histologische Aufbereitung	69
6.1.3.	Vergleichbarkeit tierexperimenteller und humaner (patho-) histologischer Studien	69
6.1.4.	Reinigung der Implantate durch die Probanden	72
6.2.	Diskussion der Resultate der allgemeinen (patho-) histologischen Analyse.....	72
6.2.1.	Diskussion der Morphologie des Epithels	72
6.2.2.	Diskussion der Morphologie des periimplantären Bindegewebes.....	73
6.2.3.	Diskussion der Apikalmigration des Saumepithels und der Barrierefunktion des Bindegewebes	75
6.2.4.	Diskussion der Initiation und frühen Progression der Mukositis und Periimplantitis.	78
6.2.4.1	Marginales plaqueassoziiertes infiltrierte Bindegewebe (pIBG)	79
6.2.4.2	Distanzhülsen-assoziiertes infiltrierte Bindegewebe (dIBG).....	81
6.2.5.	Diskussion der Morphologie des periimplantären Knochens	84
6.3.	Diskussion der histometrischen Analyse	85
6.3.1.	Vertikale Dimensionierung der periimplantären Weichgewebe.....	86

6.3.2.	Krestale Knochenresorption	88
6.3.2.1	Einfluss des chirurgischen Traumas	88
6.3.2.2	Einfluss der Positionierung der Implantate relativ zum Alveolarkamm	89
6.3.2.3	Einfluss der Verletzung der biologischen Breite	91
6.4.	Diskussion der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration	92
7.	Zusammenfassung	95
8.	Danksagung	96
9.	Lebenslauf.....	97
10.	Literaturverzeichnis	99

1. Einleitung

Die enossale Implantologie hat die chirurgisch-prothetische Zahnheilkunde in den letzten 20 Jahren entscheidend bereichert und ist aus der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde nicht mehr wegzudenken. Mit den zur Zeit erprobten Behandlungsstrategien können im Prinzip alle Arten von Lückengebissen langfristig versorgt werden: zahnlose Patienten, teilbezahnte Patienten und Patienten mit Einzelzahnlücken (Zusammenfassungen bei *Buser et al. 1997; Esposito et al. 1998a; Fiorellini et al. 1998; Creugers et al. 2000*). Das Behandlungsspektrum reicht von funktionell orientierten, implantatretinierten Totalprothesen bis hin zum hochwertigen Einzelzahnersatz, bei dem im sichtbaren Bereich vor allem ästhetische Aspekte eine Rolle spielen.

Die klinische Langzeitprognose dentaler Implantate hängt von einer adäquaten Integration in die umgebenden Gewebe - Epithel, Bindegewebe und Knochen - ab. An periimplantäre Gewebe werden ähnliche Forderungen gestellt wie an parodontale Gewebe: Stütz- und Verankerungsfunktion, Anpassungsfähigkeit der Gewebe gegenüber funktionellen Reizen und Schutzfunktion gegenüber Noxen der Mundhöhle. Im Gegensatz zu den Zähnen, die sich zusammen mit ihren Stützgeweben entwickeln, werden enossale Implantate in ein chirurgisch präpariertes Empfängerbett ausgereiften Gewebes inseriert. Folglich sind die periimplantären Gewebe Resultat eines Wundheilungsprozesses.

Die Verankerung von oralen Implantaten im Kieferknochen scheint prinzipiell gelöst zu sein. Trotzdem beschäftigen sich verschiedene Forscherteams zur Zeit mit der Entwicklung und klinischen Evaluation neuer Implantatsysteme, unter anderem mit neuen Implantatoberflächen. Ziel moderner Oberflächentechnologien ist es, den Prozess der Osseointegration aktiv zu unterstützen. Dadurch sollen die Einheilzeit der Implantate verkürzt (*Cochran et al. 1998; Lazzara et al. 1998*), sowie die Insertion kürzerer Implantate (*Buser et al. 1997; ten Bruggenkate et al. 1998*) ermöglicht, die Insertion in strukturschwachen Knochen (*Iamoni et al. 1999; Lazzara et al. 1999; Trisi et al. 1999*) und die Kombination mit regenerativen Verfahren (*Dahlin et al. 1991; Garber & Belser 1995*) sicherer gemacht werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der aktuellen Implantatforschung ist die Beurteilung der periimplantären Weichgewebe v. a. in Bezug auf den Langzeiterfolg der Implantattherapie. Wie den Zähnen die Parodontopathien drohen, sind auch die oralen Implantate den Gefahren der mikrobiellen Infektion und der funktionellen Überlastung ausgesetzt. Bedingt durch die

starke Zunahme in der Anwendung oraler Implantate, wächst die Zahl an Implantaten mit periimplantären Problemen, die sowohl Hart- wie auch Weichgewebe betreffen (*Apse et al. 1991*). Dem Weichgewebe, das sich wie eine Manschette um den Implantathals legt, wird bei der Abwehr externer Noxen eine Barrierefunktion zugeschrieben. Analog zum natürlichen Zahn kann es um dentale Implantate infolge Plaqueakkumulation zu einer entzündlichen Infiltration des Weichgewebes zunächst ohne später auch mit Beteiligung des Knochens kommen. Die Folge kann der Verlust des Implantates sein.

2. Literaturübersicht

2.1. Einteilung der Implantate

Im Verlauf der letzten 50 Jahre wurden verschiedene Implantationsverfahren entwickelt und nach ihrer Lage eingeteilt in transdentale, submuköse, subperiostale, enossale Implantate und Mischimplantate (*Schroeder et al. 1994; Strub 1994*). Von diesen haben sich die rotationssymmetrischen, rein enossalen Implantate klinisch am besten bewährt und gelten daher heute als Implantate der Wahl. Implantatdesign, chirurgische Insertionstechnik und Oberflächenbeschaffenheit sind wichtige Faktoren, die Art und Umfang der Integration rotationssymmetrischer Implantate in die oralen Weich- und Hartgewebe der Kiefer beeinflussen.

2.1.1. Einteilung nach dem Implantatdesign

Das Implantatdesign bezieht sich auf die dreidimensionale Struktur eines Implantates. Die Variabilität des Implantatdesigns ist groß (*Jansen et al. 1997; Sykaras et al. 2000*). Ziel unterschiedlicher Implantatgeometrien ist, die Langzeitprognose von Implantat und Suprakonstruktion zu verbessern (*Sykaras et al. 2000*). Die heute gängigen Implantatsysteme sind fast ausschließlich rotationssymmetrische Titanimplantate. Wichtige Modifikationen dieser rotationssymmetrischen Implantate sind:

- Einteiligkeit bzw. Zweiteiligkeit
- Art der prothetischen Verbindungsstelle zwischen Distanzhülse und Implantat (VDI)
- Zylinder- oder Schraubenform

Ein wichtiges Merkmal des Implantatdesigns ist die Anzahl der Implantatteile. Es werden zweiteilige (z. B. Brånemark[®]-Implantate, Nobel Biocare System, S-Göteborg) und einteilige (z. B. ITI[®]-Implantate, Institut Straumann AG, CH-Waldenburg) Implantat-Systeme unterschieden. Sie vertreten unterschiedliche chirurgische Vorgehensweisen bei der Implantatinsertion (vgl. Kapitel 2.1.2). Im Bereich der Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat (VDI) verbleibt bei den zweiteiligen Implantaten ein Mikrospalt (*Jansen et al. 1997*).

Die Art der VDI kann extern oder intern sein. Die geläufigste Art der externen Verbindungsstelle ist die Flachverbindung mit einer ca. 0,6 mm hohen, hexagonalen Stufe (z. B. Brånemark[®]-Implantate, Implant Innovations Incorporation, USA-Palm Beach Gardens,

Florida). Das „spline“ Design (z. B. SplineTM Twist Dental Implants, Sulzer Calcitek, USA-Carlsbad, CA) mit seinen interdigitierenden Zapfen ist ebenfalls ein externer Verbindungstyp. Interne Verbindungsstellen können Verbindungen mit internem Hexagon und Führungszapfen (z. B. Frialit[®]-Implantate, Friadent GmbH, D-Mannheim), konische Verbindungen (z. B. Octa-SystemTM der ITI[®]-Implantate; conical seal design[®] der Astra Tech[®]-Implantate, S-Möln dal) oder eine Tube-in-tube-Verbindung (z. B. Camlog[®]-Implantate, Altatec, D-Wurmberg) sein. Hintergrund der Entwicklung der verschiedenen Verbindungstypen waren die bei externen, hexagonalen Verbindungen häufig beobachteten Schraubenlockerungen und -brüche (*Sutter et al. 1993; Kirsch et al. 1999; Salvi & Lang 2001*). Neuere wissenschaftliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Art der prothetischen Verbindung möglicherweise auch einen Einfluss auf das Dichtigkeitsverhalten der VDI (*Jansen et al. 1997; Abrahamsson et al. 1999*) und auf die Scheerspannung im Bereich des koronalen Knochen-Implantat-Kontaktes hat (*Hansson 2000b*).

Die rotationssymmetrischen Implantate können in schrauben- und zylinderförmige Implantate eingeteilt werden. Das Vorhandensein von Schraubenwindungen maximiert den initialen Knochenkontakt (*Carlsson et al. 1986*), verbessert die Primärstabilität (*Frandsen et al. 1984; Ivanoff et al. 1997*), vergrößert die Implantatoberfläche und begünstigt die Reduktion von Scheerkräften (*Siegele & Soltesz 1989*). Verschiedene geometrische Parameter der Schraubenwindungen beeinflussen die biomechanische Belastungsverteilung zwischen Implantat und Knochen (*Strong et al. 1998; Hansson 1999; Wiskott & Belser 1999*).

2.1.2. Einteilung enossaler Implantate nach der chirurgischen Insertionstechnik

Bei dentalen, enossalen Implantaten kann historisch bedingt zwischen einer einzeitigen operativen Vorgehensweise (einteilige Implantate, Einphasenimplantate, transgingival einheilende Implantate, z. B. ITI[®]-Implantate) und einer zweizeitigen operativen Vorgehensweise (zweiteilige Implantate, Zweiphasenimplantate, initial subgingival einheilende Implantate, z. B. Brånemark[®]-Implantate) unterschieden werden.

Einteilige Implantate zeichnen sich dadurch aus, dass der Implantathals nach dem Setzen des Implantates die Schleimhaut perforiert und daher kein weiterer chirurgischer Eingriff zur Freilegung nötig ist. Man spricht von transgingivaler Einheilung. Bei zweiteiligen Implantaten gewährleistet nach der Implantatinserion ein Mukoperiostlappen ein möglichst ungestörtes, subgingivales Einheilen. Das Implantat muss anschließend in einem zweiten chirurgischen Eingriff freigelegt und mit einer Distanzhülse versorgt werden. Distanzhülsen vermitteln den Schleimhautdurchtritt des Implantates und ermöglichen die Versorgung des

Implantates mit einer Suprastruktur. Die Intention der subgingivalen Einheilung war, eine zu frühe Belastung, das Risiko einer Infektion und die Apikalmigration von Epithelzellen entlang der Implantatoberfläche zu vermeiden (*Brånemark et al. 1969*).

Transgingivale, einteilige Systeme sind aufgrund ihres weniger aufwendigen Vorgehens bei einfachen, eher funktionellen Fällen vorteilhaft, zweiteilige Implantate scheinen dagegen bei komplexen Fällen mehr Möglichkeiten zu bieten, einen ästhetischen Behandlungserfolg zu erzielen (*Strub 1998; Buser & von Arx 2000*). Das zweizeitige Vorgehen bei zweiteiligen Implantaten ermöglicht die Augmentation von Weich- und Hartgewebe mit und ohne Membrantechnik (*Dahlin et al. 1991; Garber & Belser 1995*).

Viele klinische Longitudinalstudien haben gezeigt, dass sowohl transgingival inserierte Implantate (*Buser et al. 1997; Buser et al. 1999a*) als auch initial subgingival inserierte Implantate (*Esposito et al. 1998a*) erfolgreich sind. In Bezug auf die Integration der Implantate im Hart- und Weichgewebe konnten zwischen den beiden Einheilungsmodalitäten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (*Gotfredsen et al. 1991; Abrahamsson et al. 1996*).

In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch zur subgingivalen Einheilung vorgesehene Implantate erfolgreich transgingival einheilen können (*Ericsson et al. 1994; Becker et al. 1997; Takeshita et al. 1997*). Bei diesem Vorgehen werden unmittelbar nach dem Setzen der Implantate die Distanzhülsen aufgeschraubt, die wie der Implantathals der transgingival einheilenden Implantate die Mukosa nach dem operativen Eingriff perforieren. Auf der anderen Seite werden auch einteilige Implantate nach einem zweizeitigen chirurgischen Protokoll gesetzt, vor allem, wenn gleichzeitig mit der Implantatinsertion Knochenaugmentationen mit verschiedenen Arten von Membranen durchgeführt werden (*Cochran & Douglas 1993; von Arx & Kurt 1999*).

2.1.3. Einteilung der Implantate nach der Oberflächenbeschaffenheit

In den vergangenen 10 Jahren wurde den Charakteristika von Implantatoberflächen viel Beachtung geschenkt. Da Schraubenimplantate mit maschinell bearbeiteter Oberfläche bei kurzen Implantatlängen und bei schlechter Knochenqualität eine höhere Misserfolgsrate aufweisen (*Jaffin & Berman 1991; Esposito et al. 1998a*), wurden Versuche unternommen, die Verankerung im Knochen durch Veränderung der Oberflächencharakteristik zu verbessern. *Thomas & Cook (1985)* untersuchten Variablen, die möglicherweise die Verankerung von Implantaten im Knochen beeinflussen könnten. Von 12 untersuchten

Parametern hatte nur die Implantatoberfläche einen signifikanten Einfluss auf die knöcherne Integration. Der World Workshop in Periodontics von 1996 (*Cochran 1996a*) kam zu dem Schluss, dass die Oberflächencharakteristika eines Implantates, v. a. die Oberflächenrauheit, die Gewebeheilung dirigieren könnten.

Die von Nobel Biocare (S-Göteborg) vor über 30 Jahren eingeführten Brånemark[®]-Implantate besitzen eine maschinell bearbeitete (gedrehte) Oberfläche. Dieses Implantatsystem wurde v. a. im zahnlosen Kiefer extensiv durch Langzeitstudien dokumentiert und weist eine hohe Überlebensrate auf (*Esposito et al. 1998a*). Diese Studien werden als „Goldstandard“ zur Beurteilung anderer Implantatsysteme herangezogen (*Eckert et al. 1997*).

Modifizierte Implantatoberflächen sollen das Heranwachsen des Knochens nicht nur erlauben, sondern vielmehr aktiv unterstützen. Eine spezifische Mikrooberflächentopographie beeinflusst - zusätzlich zur Makrooberflächentopographie, wie externe Schraubengewinde - das Verhalten der Zellen, die in den Prozess der Osseointegration involviert sind. Die Differenzierung, Migration, Adaptation und Aktivität von osteogenen Zellen, die Produktion von biomolekularen Komponenten (z. B. Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone) und die Interaktion zwischen den Zellen und den biomolekularen Komponenten scheinen während der Osseointegration durch eine raue Oberfläche gefördert zu werden (*Martin et al. 1995; Kieswetter et al. 1996a; Kieswetter et al. 1996b; Schwartz et al. 1996; Boyan et al. 1998; Lohmann et al. 1999*). Osteogene Zellen haben die Tendenz, sich an feinen Riefen und Gruben auszurichten, wie sie in geringerem Ausmaß auch nach maschineller Bearbeitung hinterlassen werden (*Brunette 1988*). Die bessere Adhäsion von Zellen auf rauen Implantatoberflächen (*Rich & Harris 1981; Bowers et al. 1992*) kann das Fehlen der Osseointegration polierter Titanoberflächen erklären (*Burchard et al. 1991*).

Es können additive und subtraktive Konditionierungsverfahren der Implantatoberfläche unterschieden werden:

Additive Konditionierung (Beschichtung der Oberfläche):

- Titanplasmabeschichtung (z. B. TPS-Oberfläche von ITI[®]-Implantaten)
- Hydroxylapatitbeschichtung (z. B. HA-Oberfläche von IMZ[®]-Implantaten).

Subtraktive Konditionierung (Substanzabtrag von der Oberfläche):

- Abstrahlen mit verschiedenen Partikeln unterschiedlicher Größe wie Sand, Al₂O₃ oder TiO₂ (z. B. TioBlast[®]-Oberfläche von Astra Tech[®]-Implantaten)

- Säureätzung einer maschinengedrehten Oberfläche mit HCl/H₂SO₄ (z. B. Osseotite[®]-Oberfläche von 3i[®]-Implantaten)
- Kombination verschiedener abtragender Techniken (z. B. SLA[®]-Oberfläche von ITI[®]-Implantaten).

Die Vorteile einer rauen Implantatoberfläche wurden erstmals für die Titanplasma-spritzschicht beschrieben:

- Beschleunigung der Knochenapposition in der Frühphase der Knochenheilung (*Kirsch & Donath 1984*)
- Steigerung des prozentualen Knochenanteils an der Knochen-Implantat-Grenzschicht (= Knochen-Implantat-Kontakt, KIK) (*Buser et al. 1991a*)
- Verbesserung der Implantatverankerung durch Messung des Lösungsdrehmomentes (*Wilke et al. 1990*).

Die Steigerung des Knochen-Implantat-Kontaktes (*Buser et al. 1991a; Gotfredsen et al. 1995; Cochran et al. 1998; Wennerberg et al. 1998*) sowie die Verbesserung des Lösungsdrehmomentes (*Claes et al. 1976; Carlsson et al. 1988; Klokkevold et al. 1997; Wennerberg et al. 1997; Buser et al. 1999b*) durch eine raue Implantatoberfläche wurden durch zahlreiche Studien dokumentiert. Heute kann als gesichert angesehen werden, dass raue Implantatoberflächen bezüglich der Osseointegration günstiger als glatte Implantatoberflächen sind und, dass bei der Konditionierung die subtraktiven den additiven Verfahren vorzuziehen sind.

2.2. Der Implantat-Knochen-Kontakt

Die frühen Beobachtungen von *Brånemark et al. (1969)*, dass Titanimplantate direkt, d. h. ohne eine bindegewebige Umscheidung in den Knochen inkorporiert werden können, waren Ausgangspunkt für eine intensive Untersuchung der Grenzfläche zwischen Implantat und umgebendem Knochen. Jedoch waren die ersten Beweise für eine direkte Knochenanlagerung indirekt (Nicht-Mobilität bzw. starre Verbindung zwischen Implantat und Knochen). Sie konnten erst nach der Entwicklung histologischer Techniken, welche ein gemeinsames Präparieren von Knochen-Metall-Biopsien erlaubten (*Gross & Strunz 1977; Donath 1988; Schroeder et al. 1976; Albrektsson et al. 1981*), erbracht werden.

Lichtmikroskopische Untersuchungen lassen nur eine einfache Beurteilung des Knochen-Implantat-Kontaktes zu. Es kann nur beurteilt werden, ob Knochen oder Weichgewebe (z. B.

Knochenmark) an die Implantatoberfläche angelagert ist. Ein direkter Knochen-Implantat-Kontakt ist für reines Titan (*Hansson et al. 1983; Brånemark et al. 1985*), Titanlegierungen titanplasmabeschichtete Implantate (*Schroeder et al. 1981*), poröse Titanimplantate (*Pilliar et al. 1991b*) und hydroxylapatit-beschichtete Implantate (*Block et al. 1987; Cook et al. 1987*) möglich.

Eine differenzierte Betrachtung der Grenzfläche erfolgt mit elektronenmikroskopischen Techniken. *Albrektsson et al. (1982)* beschrieben in einer frühen elektronenmikroskopischen Untersuchung folgenden Aufbau der Grenzfläche zwischen Knochen und Titan:

- Reduktion der Knochenmineralisation nahe der Titanoberfläche
- zufällig angeordnete Kollagenfaserbündel im Bereich zwischen 100 und 500 nm zur Titanoberfläche
- proteoglykan- und glukosaminhaltige amorphe Schicht im Bereich der letzten 20 – 40 nm, die implantatnahe Osteozyten und Gewebe von der Implantatoberfläche trennt.

In zahlreichen weiteren In-vitro- und tierexperimentellen Studien wurde der Kontakt zwischen Knochen und verschiedenen Metallen mit unterschiedlichen Techniken auf ultrastrukturellem Niveau untersucht (*Hansson et al. 1983; Albrektsson & Hansson 1986; Johansson et al. 1989; Davies et al. 1990; Davies & Baldan 1997*). Es zeigte sich, dass in Abhängigkeit des Implantatwerkstoffes der Knochen-Implantat-Kontakt unterschiedlich aufgebaut sein kann. In allen Studien wurde zwischen Implantat und Knochen eine amorphe Schicht beschrieben, die sich unabhängig von Implantatmaterial, Präparationstechnik und Studiendesign ausbildete. Bezüglich der Breite (20 – 1000 nm) und der Bestandteile (Mineral, Kollagen, Proteoglykane u. a.) dieser Schicht variierten die Beschreibungen. Der Grund für die Ausbildung dieser amorphen Schicht ist, dass Zellen nicht direkt, sondern nur indirekt über extrazelluläre Glykoproteine an die Implantatoberfläche anheften können.

Studien über den humanen Knochen-Implantat-Kontakt sind selten, bestätigen aber die Ergebnisse von In-vitro- und Tierstudien (*Albrektsson et al. 1981; Strunz & Gross 1982; Hansson et al. 1983; Ledermann 1985; Sennerby et al. 1991; Ledermann et al. 1998*).

2.3. Osseointegration

Als Osseointegration wurde „ein direkter, funktioneller und struktureller Verbund zwischen dem organisierten, lebenden Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ definiert (*Albrektsson et al. 1981*). Sie gilt heute als wichtige Voraussetzung für die klinisch

erfolgreiche Anwendung enossaler Implantate. Die Integration des Implantates in den Knochen wurde erstmals von *Brånemark et al. (1969)* gezeigt und als direkte Knochenanlagerung auf einer Implantatoberfläche charakterisiert (*Brånemark et al. 1977*). *Schroeder et al. (1976)* wiesen als erste und unabhängig von Brånemark diesen direkten Knochenkontakt für Titanimplantate histologisch nach und bezeichneten diesen Zustand als „funktionelle Ankylose“ (*Schroeder et al. 1981*).

Faktoren für eine erfolgreiche Osseointegration wurden u. a. von *Albrektsson et al. (1981)* und *Strub (1994)* beschrieben. Zu diesen Faktoren gehören: Patientenselektion, Knochenquantität, Knochenqualität, Implantatmaterial bzw. Biokompatibilität des Implantatwerkstoffes, Oberflächenbeschaffenheit, Belastungsbedingungen, Implantatform und -design, Zustand des Implantatbettes, Implantationsplanung, chirurgisches Vorgehen, Suprastruktur, Okklusion, Mundhygiene und Nachsorge.

2.3.1. Distanz- und Kontaktosteogenese

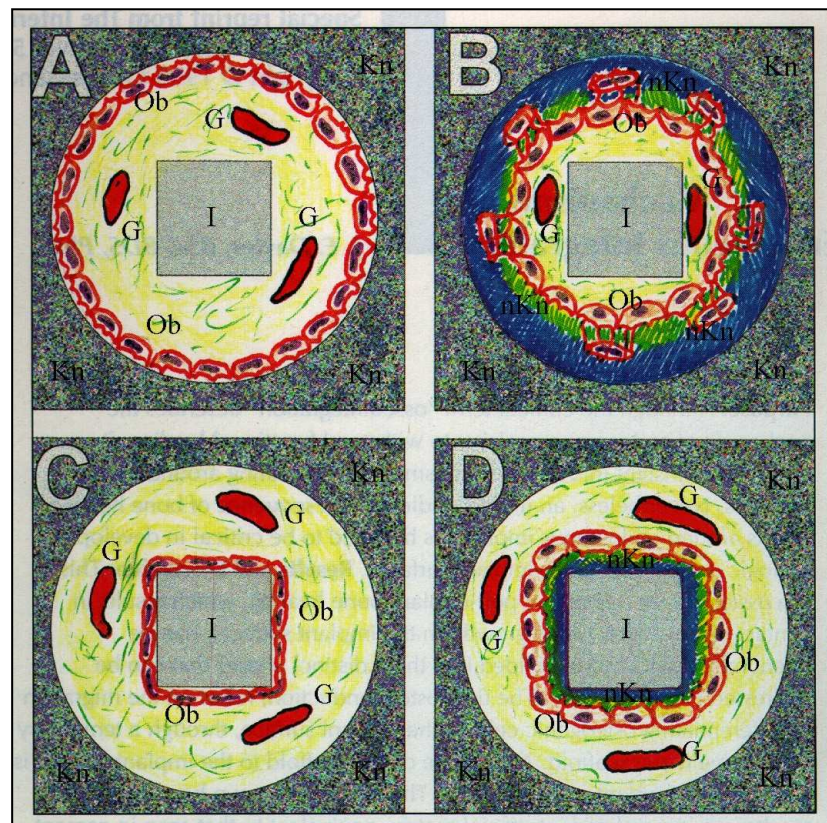
Die Diskussion, unter welchen Umständen überhaupt Knochengewebe direkt auf einer Implantatoberfläche gebildet wird, wurde von *Osborn (1979)* ausführlich dargestellt. Er beschrieb die zwei grundlegend verschiedenen Mechanismen der Distanz- und der Kontaktosteogenese. Die Tatsache, dass Knochen auf unterschiedliche Art und Weise an unterschiedliche Implantatoberflächen angelagert werden kann, erklärt, warum keine einheitliche Beschreibung des Knochen-Implantat-Kontaktes existiert. Ein wahrheitsgemäßes Verständnis der bei der Osseointegration ablaufenden Prozesse muss daher die Vielfalt der elektronenmikroskopisch beobachteten Knochen-Implantat-Kontaktformen erklären können (*Davies 1998*).

Die Termini Distanz- und Kontaktosteogenese beziehen sich auf die grundlegenden Mechanismen der Knochenbildung in Abhängigkeit von der Implantatoberfläche. Aus beiden Prozessen resultiert ein direkter Knochenkontakt zum Implantatmaterial. Bei der Distanz- und Kontaktosteogenese besteht zunächst ein vaskularisierter Granulationsgewebsspalt zwischen Implantat und umgebenden Knochen. Schreitet die Knochenheilung fort, kann bei der Distanzosteogenese eine vom ortsständigen Knochen ausgehende Knochenbildung bis an die Implantatoberfläche erfolgen. Das Implantat wird durch zentripetales Wachstum von Knochen integriert (Abbildung 1; *Osborn 1979; Steflik & Meenaghan 1998*). Unter diesen Umständen bleibt immer ein Teil der Implantatoberfläche durch Bindegewebe vom Knochen getrennt (*Steflik & Meenaghan 1998*). Bei der Kontaktosteogenese migrieren osteogene Zellen durch den vaskularisierten Granulationsgewebsspalt, besiedeln direkt die

Implantatoberfläche und bilden auf dieser neuen Knochen in Richtung ortsständigem Knochen (zentrifugales Knochenwachstum; Abbildung 1). Um diese Art der Knochenbildung vom appositionellen Wachstum der Distanzosteogenese zu unterscheiden, wurde von *Davies (1998)* der Terminus „de novo-Knochenbildung“ eingeführt. In beiden Fällen wandern die knochenbildenden Zellen in Richtung vaskularisiertem Granulationsgewebsspalt, aus dem ihre Blutversorgung erfolgt (*Davies 1998; Matsuo et al. 1999*).

Es kann davon ausgegangen werden, dass bei jeder enossalen Wundheilung beide Prozesse ablaufen (*Davies 1998*). Das Verständnis dieser beiden prinzipiellen Mechanismen hilft, die Unterschiede von Struktur und Zusammensetzung des Implantat-Knochen-Kontaktes an verschiedenen Implantatoberflächen zu erklären.

Abbildung 1: Strichzeichnungen zur Illustration von Distanz (A und B) und Kontakt (C und D) Osteogenese. In A säumen die osteogenen Zellen (Ob = Osteoblasten) die Oberfläche des ortsständigen Knochens (= Kn), während in C die osteogenen Zellen zunächst von der Implantatoberfläche (I = Implantat) rekrutiert werden. Die Blutversorgung (G = Blutgefäß) dieser Zellen erfolgt in A von dem vaskularisierten Granulationsgewebe zwischen den Zellen und dem Implantat und in C von dem vaskularisierten Granulationsgewebe zwischen den Zellen und dem ortsständigen Knochen. A resultiert in B: Neuer Knochen (= nKn) wird auf der Oberfläche des ortsständigen Knochens gebildet. C resultiert in D: Neuer Knochen wird direkt auf der Implantatoberfläche gebildet (de novo-Knochenbildung). In beiden Fällen (A + B, C + D) migrieren die knochenbildenden Zellen in die Richtung aus der die Blutversorgung erfolgt. (Abbildung aus *Davies 1998*).



2.3.2. Die Mechanismen der Osseointegration

„Das Verständnis des sequentiellen Ablaufes der Knochenheilung wird als wesentlich bei der Entwicklung biologischer Designkriterien für Implantatoberflächen angesehen“ (Davies 1998). Die Vorgänge, die zu einer Integration enossaler Implantate führen, können in drei Phasen unterteilt werden und sollen im folgenden unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten von Davies (1998) und Schenk & Buser (1998) beschrieben werden:

- Bildung von Geflechtknochen
- Anpassung der Knochenmasse an Belastung
- Anpassung der Knochenstruktur an Belastung

Bildung von Geflechtknochen

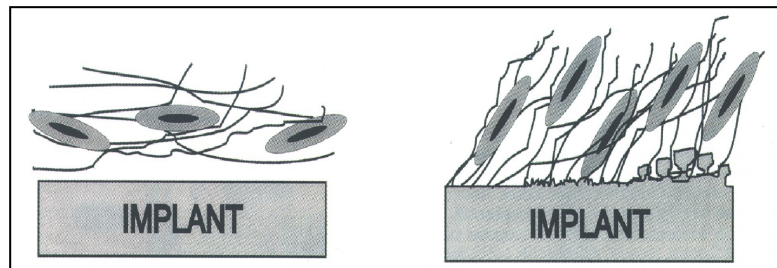
Die periimplantäre Knochenheilung ähnelt der primären Frakturheilung. In den ersten vier bis sechs Wochen nach Implantatinsertion wird v. a. Geflechtknochen gebildet, der sich relativ schnell in die umliegenden Gewebe ausbreiten kann. Lücken von weniger als einem Millimeter können innerhalb weniger Tage mit Geflechtknochen überbrückt werden (Schenk & Buser 1998).

Geflechtknochen ist charakterisiert durch eine zufällige Anordnung von Kollagenfasern, zahlreiche, unregelmäßig geformte Osteozyten und anfangs durch eine relativ geringe Mineralisierung (Schenk & Buser 1998).

Durch die Exposition der Knochenmatrix mit Extrazellulärflüssigkeit werden nichtkollagene Proteine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die Knochenheilung aktivieren. Undifferenzierte, perivaskuläre Bindegewebszellen und bereits differenzierte Osteoprogenitorzellen des Knochenmarks, des kortikalen Knochens und des Periostes wandern chemotaktisch in die Läsion ein (Friedenstein 1976). Die undifferenzierten Bindegewebszellen können sowohl primitives Bindegewebe bilden als auch zu osteogenen Zellen (Osteoprogenitorzellen) differenzieren. Damit eine osteokonduktive Migration dieser Zellen auf der Implantatoberfläche möglich ist, darf sich das Blutgerinnsel nicht von der Implantatoberfläche lösen (Davies 1998). Die Stabilisierung des Gerinnsels auf der Implantatoberfläche wird einerseits durch Fibrin als biologischem Kleber und andererseits durch die Beschaffenheit der Implantatoberfläche gewährleistet (Abbildung 2). Wie aus Modellen der dermalen Wundheilung bekannt, ist die Migration von Bindegewebszellen durch das Fibringerüst mit einer Wundkontraktion vergesellschaftet (Walter 1976). Folglich

ist die Fähigkeit der Implantatoberfläche, während der Wundkontraktion den Kontakt zu der Fibrinmatrix zu sichern, eine kritische Determinante, ob die migrierenden Zellen die Oberfläche erreichen.

Abbildung 2: Eine glatte Implantatoberfläche vermag das Fibringerinnsel bei der Kontraktion desselben nicht zu fixieren (links). Eine raue Implantatoberfläche dagegen stabilisiert das Fibringerinnsel ausreichend (rechts). (Abbildungen aus *Davies 1998*).



Von nicht-konduktiven Implantatoberflächen kann sich das Fibringerinnsel ablösen und retrahieren, wodurch der neue Knochen auf der Oberfläche des ortständigen Knochens und nicht auf der Implantatoberfläche gebildet wird (Distanzosteogenese). Osteogene Zellen, die vor Erreichen der Implantatoberfläche weiterdifferenzieren und Knochenmatrix synthetisieren, verlieren ihre Migrationsfähigkeit und können die Implantatoberfläche nicht mehr erreichen. Zellen, welche die Implantatoberfläche erreichen bevor sie weiterdifferenzieren, können unabhängig vom ortständigen Knochen auf der Implantatoberfläche neuen Knochen bilden. Noch migrierende Zellen können die angrenzende Implantatoberfläche besiedeln, sodass es zu einer Ausbreitung der Knochenbildung über die Implantatoberfläche kommt (*Davies 1998*).

Anpassung der Knochenmasse an Belastung

Ab dem zweiten Monat wird entweder der typische lamelläre Knochen oder der parallelgefaserte Knochen (Mischtypus zwischen Geflechtknochen und Lamellenknochen) gebildet. Lamellärer Knochen besitzt einen hohen Mineralisationsgrad und besteht vorwiegend aus Osteozyten sowie dicht gepackten, parallel angeordneten Kollagenfaserschichten mit alternierender Verlaufsrichtung, was diesem eine außerordentliche Stabilität verleiht. Beide Knochentypen werden bei Belastung zur Verstärkung des Knochenlagers auf Geflechtknochen, ortständigem Knochen oder direkt auf der Implantatoberfläche gebildet (*Schenk & Buser 1998*). Diese Verstärkung des ortständigen Knochens erfolgt v. a. in den spongiösen Knochenanteilen, da durch das Operationstrauma nekrotisierte Spongiosabälkchen (unterbrochene Blutzufuhr) der übertragenen Belastung nicht gewachsen sind.

Anpassung der Knochenstruktur an Belastung

Die dritte Phase der Osseointegration ist durch Remodellierung des Knochens charakterisiert und dient der funktionellen Anpassung des Knochens an die Belastung. Sie beginnt im dritten Monat post implantationem und hält lebenslang an, ist aber in den ersten Wochen besonders hoch (*Schenk & Buser 1998*). Die Remodellation kann in Kompakta und Spongiosa beobachtet werden. Die Veränderungen, die sich bis zu einem Millimeter von der Implantatoberfläche erstrecken (*Roberts 1988*), wurden ausführlich beschrieben (*Brunski 1991*). Sie sind an eine funktionelle Einheit von Osteoklasten, Knochenprogenitorzellen und einem Gefäßknäuel (*Frost 1963*) gebunden (engl. cutting-filling-cone). Eine Gruppe von Osteoklasten bildet eine Art „Bohrkopf“ (cutting-cone) und produziert einen zylindrischen Resorptionskanal mit einem Durchmesser von 150 – 200 µm (entspricht dem Durchmesser eines Osteons). Den Osteoklasten folgen der Gefäßknäuel und die Knochenprogenitorzellen. Die Knochenprogenitorzellen differenzieren zu Osteoblasten und bilden konzentrischen Schichten von Lamellenknochen (filling-cone). Nach zwei bis vier Monaten ist das neue Osteon fertig. Auch trabekulärer Knochen wird durch diese multizelluläre Einheit remodelliert. Nach Erosion der Knochen trabekel durch Osteoklasten mit Bildung von sogenannten Howship'schen Lakunen wird innerhalb von einigen Wochen die erodierte Oberfläche durch Osteoblasten wieder mit Knochen aufgefüllt (*Schenk & Buser 1998*).

Bei diesen Remodellationsvorgängen erfolgt eine Anpassung der Knochenstruktur an die Belastung der Implantate. Daher scheint bei längerer Liegedauer und Belastung der Implantate der periimplantäre Knochen dichter und kompakter zu werden.

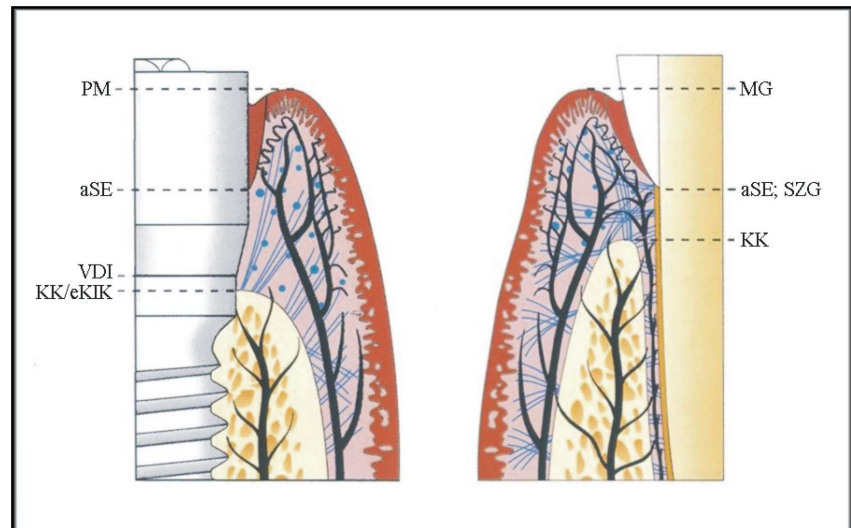
2.4. Der Implantat-Mukosa-Kontakt

Orale Implantate besitzen anatomisch gesehen wie Zähne eine Sonderstellung, da sie die einzigen Strukturen sind, die ein Epithel durchdringen. Der Langzeiterfolg eines Implantates scheint daher von einer dichten Weichgewebsmanschette zum Schutz des Knochens vor der Mundhöhle abzuhängen (*Brånemark et al. 1985; McKinney et al. 1988*).

Ähnlichkeiten zwischen der periimplantären Mukosa und dem Parodont wurden sowohl in In-vitro-Studien und Tierstudien (*Schroeder et al. 1981; McKinney et al. 1988; Berglundh et al. 1991; Listgarten et al. 1991*) als auch in Humanstudien (*Lekholm et al. 1986b; Akagawa et al. 1989; Mackenzie & Tonetti 1995*) beschrieben. Das periimplantäre Weichgewebe ist – wie das Parodont – hauptsächlich aus zwei Schichten aufgebaut: aus epithelialen Strukturen (orales Epithel, orales Sulkusepithel und Saumepithel) und dem darunterliegenden

Bindegewebe (Abbildung 3). Dementsprechend kann ein epithelialer Implantat-Mukosa-Kontakt bzw. epitheliales Attachment und ein bindegewebiger Implantat-Mukosa-Kontakt bzw. bindegewebiges Attachment unterschieden werden.

Abbildung 3: Anatomie der Weich- und Hartgewebe um Titanimplantate ad modum Brånemark (links) und um Zähne (rechts) im gesunden Zustand. Die epithelialen Strukturen um Implantate und Zähne gleichen sich weitgehend. Die Kollagenfasern des periimplantären Bindegewebes inserieren nicht perpendikulär an der Implantatoberfläche. Im Parodont erfolgt gegenüber der periimplantären Mukosa eine zusätzliche Blutversorgung aus dem Desmodontalspalt. PM = periimplantärer Margo mukosae, aSE = apikales Ende des Saumepithels, VDI = Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat, eKIK = erster Knochen-Implantat-Kontakt, KK = krestaler Knochen (Abbildung aus *Palacci et al. 1995*).



2.4.1. Das epitheliale Attachment

Der epitheliale Implantat-Mukosa-Kontakt entspricht morphologisch weitestgehend dem epithelialen Zahn-Mukosa-Kontakt (*Schroeder et al. 1981; McKinney et al. 1985; Mackenzie & Tonetti 1995; Liljenberg et al. 1997; Abbildung 3*). Ein 3 bis 7 Zelllagen dickes Saumepithel mit einer inneren und einer äußeren Basalmembran bilden den koronalen Abschluss des epithelialen Attachments (*McKinney et al. 1985*). Hemidesmosomen vermitteln die Haftung der epithelialen Strukturen auf der Implantatoberfläche. Dies konnte histologisch und ultrastrukturell sowohl durch In-vitro- und Tierstudien (*James & Schultz 1974; Listgarten & Lai 1975; Gould et al. 1981; McKinney et al. 1985; Kawahara et al. 1998*) als auch durch Humanstudien nachgewiesen werden (*Gould et al. 1984; Arvidson et al. 1996*).

Das Vorhandensein von Zement auf der Zahnoberfläche erklärt, warum im gesunden parodontalen Gewebe das Saumepithel im Bereich der Schmelz-Zement-Grenze endet. Der Grund, warum das Saumepithel periimplantär nicht bis auf Knochenniveau proliferiert, ist noch nicht geklärt (*Berglundh et al. 1991*). Das orale Epithel beginnt nach Implantatinsertion zu proliferieren, überwächst das im Vollzug der Wundheilung gebildete Granulationsgewebe und formt an der Implantatoberfläche ein ca. 2 mm langes Saumepithel (*Listgarten 1996; Lindhe & Berglundh 1998*). Im Gegensatz zum Granulationsgewebe scheint reifes Bindegewebe das epitheliale Tiefenwachstum besser hemmen zu können (*Squier & Collins*

1981; Chehroudi et al. 1995). Berglundh et al. (1991) vermuteten, dass eine Interaktion zwischen dem Titanoxid der Distanzhülsenoberfläche und dem Bindegewebe das Tiefenwachstum des Epithels begrenzt („bindegewebige Integration“, engl. „connective tissue integration“). Mackenzie & Hill (1984) erläuterten, dass ein Fehlen von Signalen des subepithelialen Bindegewebes die Apikalmigration des Saumepithels stoppen könnte. Nach Mackenzie & Tonetti (1995) kann jedoch eine phenotypisch stabil ausgeformtes Saumepithel auf neue Reize vom unterliegenden Bindegewebe reagieren und proliferieren.

2.4.2. Das bindegewebige Attachment

Im Gegensatz zum epithelialen Attachment unterscheidet sich das bindegewebige Attachment deutlich von seinem Pendant des natürlichen Zahnes. Ursachen dafür sind das Fehlen von Zement auf der Implantatoberfläche und der Umstand, dass beim Einheilen eines Implantates Wundheilungsvorgänge stattfinden, die im Bereich des Weichgewebes zur Bildung eines narbenartigen Gewebes führen.

Während im Parodont ein Teil der außerordentlich komplex verlaufenden Kollagenfasern (Feneis 1952; Page et al. 1974) direkt im Zement inserieren, scheint dies bei Implantatoberflächen in der Regel nicht der Fall zu sein (Abbildung 3). Generell ist das periimplantäre Bindegewebe narbenartig strukturiert und sehr kollagenreich. Aus Tierstudien (Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992; Ruggeri et al. 1992) und Humanstudien (Akagawa et al. 1989; Liljenberg et al. 1997) ist bekannt, dass die Kollagenfasern implantatnah parallel zur Implantatoberfläche verlaufen. Dies konnte für maschinengedrehte und raue Implantatoberflächen gezeigt werden. Die Kollagenfasern bilden eine Art „bindegewebigen Narbenring“ (Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992; Abrahamsson et al. 1996) bzw. ein „zirkuläres Ligament“ (Ruggeri et al. 1992) um den Implantatbereich. Implantatferner – d. h. etwa 50 - 100 µm (Buser et al. 1992) entfernt vom Implantat – bilden die Kollagenfasern ein komplexes dreidimensionales Netzwerk (Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992; Abrahamsson et al. 1996). An sehr rauen bzw. porösen Implantatoberflächen (z. B. TPS-Oberflächen) können Kollagenfasern jedoch auch perpendikulär inserieren, wie in tierexperimentellen Untersuchungen (Schroeder et al. 1981; Steflik et al. 1990) und in Fallberichten (Piattelli et al. 1996; Piattelli et al. 1997b) gezeigt werden konnte.

Der implantatnahe Bereich ist kollagenreich und kaum bzw. nicht vaskularisiert (Buser et al. 1992; Berglundh et al. 1994; Abrahamsson et al. 1996; Moon et al. 1999). Buser et al. (1992) und Abrahamsson et al. (1996) beschrieben den implantatnahen Bereich als zellarm. Moon et al. (1999) differenzierten den implantatnahen Bereich weiter. Sie beschrieben eine sogenannte

„fibroblastenreiche Zone“ unmittelbar lateral der Implantatoberfläche, die etwa 40 µm breit war und gegenüber der angrenzenden 160 µm breiten Zone eine höhere Dichte an Fibroblasten sowie eine geringe Dichte an Kollagenfasern aufwies. Sie vermuteten, dass diese fibroblastenreiche Zone eine wichtige Rolle bei der Etablierung einer effektiven Barriere zwischen Mundhöhle und periimplantären Knochen spielen könnte.

Immunhistologische Untersuchungen über die Verteilung von kollagenen und nicht-kollagenen Proteinen in der periimplantären Mukosa und Gingiva zeigten, dass die meisten Proteine (Kollagentypen I, III, IV, Laminin, Fibronectin) eine vergleichbare Dichte in beiden Gewebetypen besitzen (*Romanos et al. 1995*). Die Kollagentypen V und VI zeigen in der periimplantären Mukosa ein abweichendes Verteilungsmuster, wobei der kollagenaseresistente Typ V in der periimplantären Mukosa stärker vertreten ist (*Romanos et al. 1995*).

Die Gefäßversorgung des periimplantären Weichgewebes um Implantate unterscheidet sich vor allem wegen des Fehlens eines Parodontalspaltes von der natürlicher Zähne (*Berglundh et al. 1994*). Während das Parodont des Zahnes durch mukosale, suprapariostale und desmodontale Gefäße versorgt wird, erfolgt die Blutzufuhr zur periimplantären Mukosa nur durch mukosale und periostale Gefäße (Abbildung 3). Lateral des Saumepithels befindet sich um Zähne und Implantate ein „zervikaler Gefäßplexus“. Das Bindegewebe unmittelbar lateral der Implantatoberfläche enthält keine oder nur spärlich Gefäße (*Buser et al. 1992; Berglundh et al. 1994; Abrahamsson et al. 1996; Moon et al. 1999*), während das Bindegewebe lateral der Zementoberfläche von Zähnen stark vaskularisiert ist (*Berglundh et al. 1994*). Diese Beobachtung stützt die Einschätzung von *Buser et al. (1992)*, periimplantäre Weichgewebe hätten ein geringeres Abwehrpotential gegenüber exogenen Irritationen.

2.4.3. Die Schutzfunktion des Implantat-Mukosa-Kontaktes

Da Implantate wie Zähne die Schleimhaut der Mundhöhle penetrieren, wird von den parodontalen und periimplantären Geweben eine Schutzfunktion gegen Mikroorganismen und anderen Irritationen aus der Mundhöhle erwartet (*Seymour et al. 1989; Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; Lang et al. 1993*). Während die Schutzfunktion der parodontalen Gewebe ziemlich gut untersucht ist, ist unklar, ob die periimplantäre Mukosa in der Lage ist, eine dauerhafte Barrierefunktion zu etablieren (Zusammenfassung bei *Cochran 1996b; Fritz 1996*). Nach erfolgreicher Osseointegration hängt die Lebensdauer enossaler Implantate maßgeblich von der Erfüllung dieser Funktion ab (*Strub 1994; Ericsson 1997*). Die Schutzmechanismen bestehen neben den strukturellen Komponenten wie Saumepithel,

Gefäßplexus, Kollagenfasern und weiteren Bindegewebelementen aus vaskulären und zellulären Entzündungsreaktionen in Form von sub- und intraepithelialen Zellinfiltraten (*Berglundh et al. 1991*). Im Gegensatz zum natürlichen Zahn ist die Infektabwehr möglicherweise eingeschränkt, da der desmodontale Gefäßplexus fehlt und das periimplantäre Bindegewebe eher eine narbige, weniger stark vaskularisierte Morphologie aufweist (*Berglundh et al. 1994; Schroeder & Buser 1994*).

Die genaue Bedeutung der Weichgewebe in der Prävention, Initiation, Progression und Regression periimplantärer Erkrankungen ist nicht im Detail geklärt. Die Analogien in der Anatomie periimplantärer und parodontaler Weichgewebe sowie die Veränderungen der subgingivalen Mikroflora bei der Entzündung (*Sanz et al. 1990*) lassen darauf schließen, dass die Pathogenese periimplantärer und parodontaler Läsionen ähnlich verläuft (*Berglundh et al. 1992*).

Untersuchungen über mikrobiell verursachte periimplantäre Erkrankungen belegen eine gewisse Barrierefunktion der periimplantären Weichgewebe (*Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; Lindhe et al. 1992; Lang et al. 1993; Marinello et al. 1995*). Dabei wird dem suprakrestalen Bindegewebe eine bedeutende Rolle zugeschrieben (*Brånemark et al. 1977; Schroeder et al. 1981; Lindhe & Berglundh 1998*). In prospektiven klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei guter Mundhygiene eine erfolgreiche Gewebeintegration aufrechterhalten werden kann (*Apse et al. 1991; van Steenberghe et al. 1993; Buser et al. 1994; Mericske-Stern et al. 1994*).

2.5. Biologische Breite/dentogingivaler Komplex von Zähnen und Implantaten

Mit den Termini „biologische Breite“ und „dentogingivaler Komplex“ werden die Dimension bestimmter parodontaler bzw. periimplantärer Weichgewebsstrukturen – namentlich gingivaler Sulkus, Saumepithel und suprakrestales Bindegewebe – beschrieben. Da Saumepithel und suprakrestales Bindegewebe an Zähnen und Implantaten haften können, werden sie als epitheliales und bindegewebiges Attachment bezeichnet. Das Grundprinzip der biologischen Breite ist, dass zur Mundhöhle hin exponierter Knochen stets von Periost, Bindegewebe und Epithel bedeckt wird (*Tarnow et al. 2000*). Dabei besitzen das epitheliale und bindegewebige Attachment eine bestimmte Dicke (Dimension).

2.5.1. Definition der biologischen Breite und des dentogingivalen/implantomukosalen Komplexes

Zur Definition des Begriffes „biologische Breite“ wurde von verschiedenen Autoren die frühe Untersuchung von *Gargiulo et al. (1961)* herangezogen, die die Dimensionen der beteiligten Gewebe an Leichen studierten. Der Terminus „biologische Breite“ wurde von *Cohen (1962)* geprägt (*Ingber et al. 1977*) und von einer Reihe weiterer Autoren für die klinische Anwendung teilweise unterschiedlich definiert. *Cohen (1962)*, *Ingber et al. (1977)*, *Maynard & Wilson (1979)*, *Parma-Benfenali et al. (1985)* und *Tal et al. (1988)* bezeichneten die Summe der vertikalen Distanzen von epithelalem und bindegewebigem Attachment als biologische Breite. Dagegen definierten *Nevins & Skurow (1984)*, *Rufenacht (1990)* und *Nevins & Cappetta (1999)* die biologische Breite als Summe aus gingivalem Sulkus, epithelalem und bindegewebigem Attachment. *Gargiulo et al. (1961)* verwendete den Begriff totales Attachment bzw. dentogingivale Verbindung für die gingivalen Strukturen ohne gingivalem Sulkus und den Begriff dentogingivale Einheit für die gingivalen Strukturen mit gingivalem Sulkus. Während das Messen der dentogingivalen Einheit durch ein Sounding mit einer Parodontalsonde klinisch möglich ist, kann die dentogingivale Verbindung (biologische Breite) nur histologisch erfasst werden.

Im Folgenden wird für das Parodont der Begriff biologische Breite für die Summe aus epithelalem und bindegewebigem Attachment und der Begriff dentogingivaler Komplex für die Summe aus Sulkus, epithelalem und bindegewebigem Attachment verwendet. Für die periimplantären Gewebe soll in der vorliegenden Dissertation der Begriff biologische Breite für die Summe aus epithelalem und bindegewebigem Attachment und der Begriff implantomukosaler Komplex – analog dem Begriff dentogingivaler Komplex – für die Summe aus Sulkus, epithelalem und bindegewebigem Attachment verwendet werden.

2.5.2. Die Dimensionen der biologischen Breite und des dentogingivalen/implantomukosalen Komplexes

Die in der Literatur häufig zitierte Studie von *Gargiulo et al. (1961)* charakterisierten die physiologischen Dimensionen der am Aufbau der biologischen Breite beteiligten Strukturen beim Menschen. Die durchschnittliche Distanz von der Basis des Sulkus zum Knochenrand betrug 2,04 mm. Das epitheliale Attachment erstreckte sich durchschnittlich über 0,97 mm und das bindegewebige Attachment durchschnittlich über 1,07 mm. Der Sulkus war etwa 0,69 mm tief. Eine andere Leichenstudie ermittelte für das epitheliale Attachment durchschnittlich 1,14 mm und für das bindegewebige Attachment 0,77 mm (*Vacek et al.*

1994). *Gargiulo et al. (1961)* sowie andere Autoren (*Ingber et al. 1977; Maynard & Wilson 1979; Block 1987; Kois 1994*) wiesen darauf hin, dass die Werte innerhalb der Zirkumferenz eines Zahnes, von Zahn zu Zahn und von Patient zu Patient stark variieren.

Gargiulo et al. (1961) beschrieben, dass das epitheliale Attachment in seiner Höhe sehr variabel war, während das bindegewebige Attachment eine relativ konstante Dimension hatte. *Stanley (1955)* beschrieb ebenso eine große Variabilität der Länge des Saumepithels von 0,1 mm bis 1,4 mm. *Kois (1994)* beschreibt, dass die Höhe des klinisch mit einer Parodontalsonde gemessenen Sulkus 1 bis 4 mm (abhängig von Entzündungsgrad, Kraftapplikation beim Sondieren und Zahnlokalisierung) und die Höhe des durch Sounding ermittelten dentogingivalen Komplexes um gesunde Frontzähne labial 3 mm und approximal 3 bis 4,5 mm beträgt.

Prospektive Studien über die biologische Breite um dentale Implantate beim Menschen gibt es zur Zeit noch nicht. Aus histometrischen Tierstudien ist jedoch bekannt, dass die Dimensionen der an der biologischen Breite beteiligten Strukturen im Gesunden denen um Zähnen ähnlich sind (*Buser et al. 1989; Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992; Ericsson et al. 1995; Abrahamsson et al. 1996; Berglundh & Lindhe 1996; Weber et al. 1996; Abrahamsson et al. 1997; Cochran et al. 1997; Hermann et al. 1997; Abrahamsson et al. 1999; Kohal et al. 1999; Hermann et al. 2000*). Die Höhe des implantomukosalen Komplexes reichte in diesen Studien über Titanimplantate von durchschnittlich 3,0 mm bis 4,08 mm, die Höhe des epithelialen Attachments mit Sulkus variierte von durchschnittlich 1,64 mm bis 2,35 mm und die des bindegewebigen Attachments von 0,8 bis 1,8 mm. Diese Daten unterstützen die bereits von *Berglundh et al. (1991)* beschriebene Beobachtung, dass die Dimensionen der einzelnen Komponenten der biologischen Breite (epitheliales und bindegewebiges Attachment) im Gegensatz zum Zahn stärker zu variieren scheinen. Einige Studien zeigten (*Abrahamsson et al. 1996; Weber et al. 1996*), dass diese Größen des epithelialen und bindegewebigen Attachments für einteilige wie auch für zweiteilige Implantatsysteme zutreffen.

2.6. Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis

2.6.1. Definition und Ätiologie

Trotz der insgesamt sehr guten Langzeitergebnisse von Implantaten treten Komplikationen und Misserfolge auf (Zusammenfassungen bei *Tonetti & Schmid 1994; Fritz 1996; Tonetti 1996; Esposito et al. 1998b, 1998a; Tonetti 1998*). Begrenzen sich pathologischen

Veränderungen osseointegrierter Implantate auf das Weichgewebe, spricht man von periimplantärer Mukositis. Ist neben der Weichgewebsentzündung ein entzündlicher Knochenabbau zu verzeichnen, spricht man von Periimplantitis (European Federation of Periodontology 1993). Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis gelten als Pendants der Gingivitis und Parodontitis. Eine periimplantäre Mukositis kann bei anhaltender Entzündung in eine Periimplantitis übergehen. Ist das Implantat aufgrund eines fortgeschrittenen Knochenabbaus beweglich, liegt ein Implantatmisserfolg vor (*Meffert 1992*). Ein gewisser krestaler Knochenverlust tritt jedoch bei allen Implantatsystemen auf und wird nicht als pathologische Veränderung gewertet (siehe Kapitel 2.7).

Klinisch ist die periimplantäre Mukositis durch marginale Schwellung und Rötung, erhöhte Sondierungstiefen, Blutung und/oder Suppuration charakterisiert. Bei der Periimplantitis führen die entzündlichen Veränderungen zusätzlich zu Verlust von Alveolarknochen, der durch stark erhöhte Sondierungstiefen und röntgenologischen Knochenabbau gemessen wird und bis zum Implantatmisserfolg mit periimplantärer Radioluzenz und Implantatmobilität fortschreiten kann (*Brånemark et al. 1977; Mombelli et al. 1987; Rosenberg et al. 1991; Sanz et al. 1991; Steflik et al. 1991; Takeshita et al. 1997; Piattelli et al. 1998b*).

Als Ursachen für periimplantäre Probleme und Misserfolge werden vor allem mikrobielle Infektion und biomechanisches Trauma diskutiert (*Rosenberg et al. 1991; Flemmig 1994; Tonetti & Schmid 1994; Esposito et al. 1998b*). Nach *Tonetti & Schmid (1994)* sind infektiös bedingte periimplantäre Probleme und Misserfolge auf eine Änderung des Wirt-Parasit-Äquilibriums (z.B. durch Plaque) und traumatisch bedingte periimplantäre Probleme und Misserfolge auf eine Störung des biomechanischen Äquilibriums zurückzuführen. Eine Störung des biomechanischen Äquilibriums liegt vor, wenn okklusale Kräfte zu Mikrorissen des periimplantären Knochens führen (*Martin & Burr 1988b*). Knochenremodellation, die kontinuierlich derartige Mikrorisse repariert, vermeidet exzessiven Knochenverlust (*Carter 1984; Martin & Burr 1988a*). Überschreitet der dadurch erzeugte Schaden ein gewisses Maß, kann dieser nicht mehr durch die Knochenremodellation kompensiert werden und führt zum krestalen Knochen- bzw. Implantatverlust (vgl. Kapitel 2.7).

Die Rolle der mikrobiellen Plaque als ein ursächlicher Faktor für periimplantäre Mukositis ist histologisch im Tierexperiment (*Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; Leonhardt et al. 1992; Ericsson et al. 1995; Abrahamsson et al. 1998b*) und in klinisch-histologischen und mikrobiologischen Studien (*Mombelli et al. 1987; Seymour et al. 1989; Leonhardt et al. 1993; Pontoriero et al. 1994*) bestätigt worden. Untersuchungen an Hunden (*Berglundh et al.*

1992; Ericsson et al. 1992) und am Menschen (Pontoriero et al. 1994) haben gezeigt, dass es nach supragingivaler Plaqueakkumulation in gleicher Weise zur Entzündung der periimplantären Mukosa (Mukositis) und Gingiva (Gingivitis) kommt. Plaqueakkumulationsphasen von 3 Wochen (Berglundh et al. 1992; Pontoriero et al. 1994), 3 Monaten (Ericsson et al. 1992) und 5 Monaten (Abrahamsson et al. 1998b) führten zwar zu entzündlichen Infiltraten und Kollagenverlust im Weichgewebe, lösten jedoch keine Knochenresorption im Sinne einer Periimplantitis aus. Dies scheint für verschiedene Implantatsysteme zuzutreffen (Abrahamsson et al. 1998b). Scheinbar ist die periimplantäre Mukositis eine normale und effektive Abwehrreaktion gegenüber einer mikrobiellen Noxe.

Prospektive histologische Studien über die Entstehung von Periimplantitis existieren für Tierstudien (Lindhe et al. 1992; Lang et al. 1993; Marinello et al. 1995; Hanisch et al. 1997; Tillmanns et al. 1997). Die Entstehung einer Periimplantitis wurde mit Hilfe von Ligaturen induziert. Wichtig bei der Interpretation der Ergebnisse aus Studien mit ligaturen-induzierten Entzündungen ist, dass das Ligaturenmodell eher eine akute Fremdkörperreaktion simuliert, als eine Situation mit einer chronischen plaque-induzierten Periimplantitis (Esposito et al. 1998b; van Steenberghe et al. 1999).

2.6.2. Pathohistologie

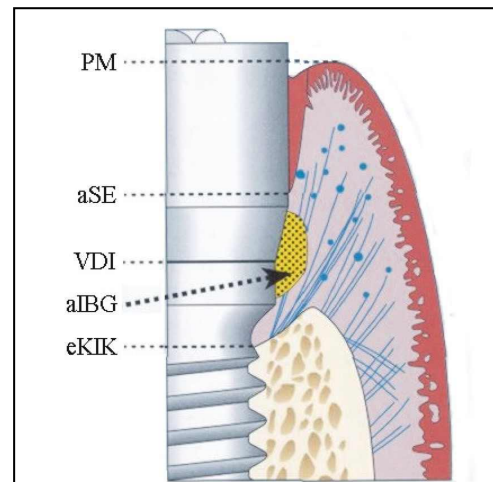
2.6.2.1 Pathohistologie klinisch gesunder oder leicht entzündeter periimplantärer

Mukosa

Die klinisch gesunde periimplantäre Mukosa ist histologisch nur frei von deutlichen entzündlichen Infiltraten. Kleine, marginal lokalisierte entzündliche Infiltrate oder diffus im Bindegewebe verteilte Entzündungszellen konnten im Tierexperiment (Lekholm et al. 1986a; Seymour et al. 1989; Berglundh et al. 1991; Sanz et al. 1991; Berglundh et al. 1992; Arvidson et al. 1996; Liljenberg et al. 1996; Abrahamsson et al. 1998b) und an humanen Weichgewebibiopsien (Tonetti et al. 1995) nachgewiesen werden. Klinisch gesundes oder leicht entzündetes marginales Bindegewebe ähnelt sich histologisch. Es ist dicht mit Kollagenfasern gepackt und enthält nur wenige Plasmazellen, Lymphozyten, Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten (Brånemark et al. 1969; Schroeder et al. 1981; Adell et al. 1986; Lekholm et al. 1986a; Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992). Seymour et al. (1989) zeigten an humanen Weichgewebibiopsien, dass bei klinischer Entzündungsfreiheit die entzündlichen Infiltrate kleiner sind als bei klinisch sichtbarer Entzündung. In neueren Tier- (Ericsson et al. 1995; Ericsson et al. 1996; Abrahamsson et al. 1998b) und

Humanstudien (*Orsini et al. 2000a*) konnten bei zweiteiligen Implantatsystemen trotz klinischer Entzündungsfreiheit umschriebene Entzündungszellinfiltrate in tiefer gelegenen Bereichen des periimplantären Bindegewebes nachgewiesen werden. Diese Infiltrate waren lateral des Mikrospaltes lokalisiert und wurden durch eine mikrobielle Besiedelung des Mikrospaltes erklärt. Das marginale Bindegewebe war dagegen histologisch entzündungsfrei (Abbildung 4).

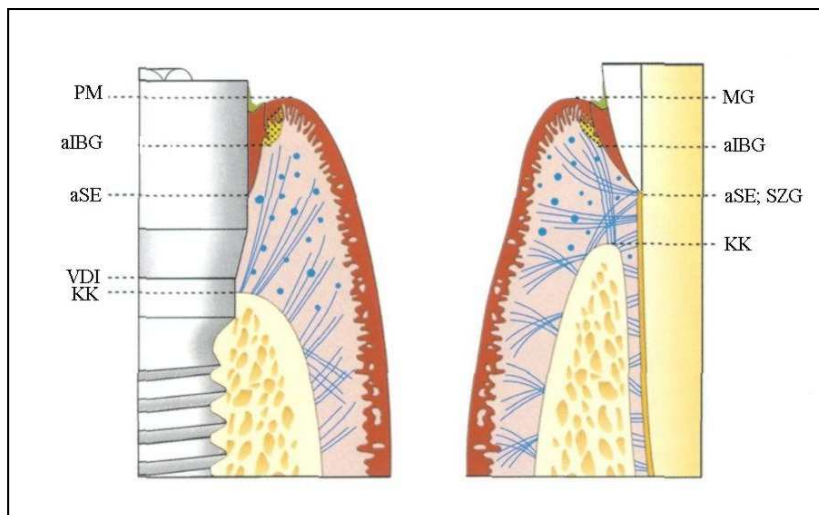
Abbildung 4: Bei zweiteiligen Implantatsystemen kann der Mikropalt zwischen Distanzhülse und Implantat (VDI) bakteriell besiedelt werden. Dies resultiert in der Bildung eines entzündlichen Infiltrates lateral dieses Mikrospaltes (dIBG). Bei guter Plaquekontrolle ist das marginale Bindegewebe entzündungsfrei. PM = periimplantärer Margo mukosae, aSE = apikales Ende des Saumepithels, VDI = Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat, dIBG = distanzhülsen-assoziiertes infiltrierte Bindegewebe, eKIK = erster Knochen-Implantat-Kontakt (Abbildung aus *Palacci et al. 1995*).



2.6.2.2 Pathohistologie klinisch moderat bis stark entzündeter periimplantärer Mukosa

Klinisch moderat bis stark entzündetes periimplantäres Weichgewebe zeigt histologisch entzündliche Infiltrate, erhöhte Vaskularisation des Bindegewebes, Destruktion von Kollagenfasern sowie Proliferation, Tiefenwachstum und Ulzeration des Saumepithels (*Brånemark et al. 1969; Sanz et al. 1991; Berglundh et al. 1992*). Nach 3 Wochen (*Berglundh et al. 1992; Pontoriero et al. 1994*), 3 Monaten (*Ericsson et al. 1992*) und 5 Monaten (*Abrahamsson et al. 1998b*) Plaqueakkumulation sind die entzündlichen Infiltrate ausschließlich im Weichgewebe lokalisiert (Abbildung 5).

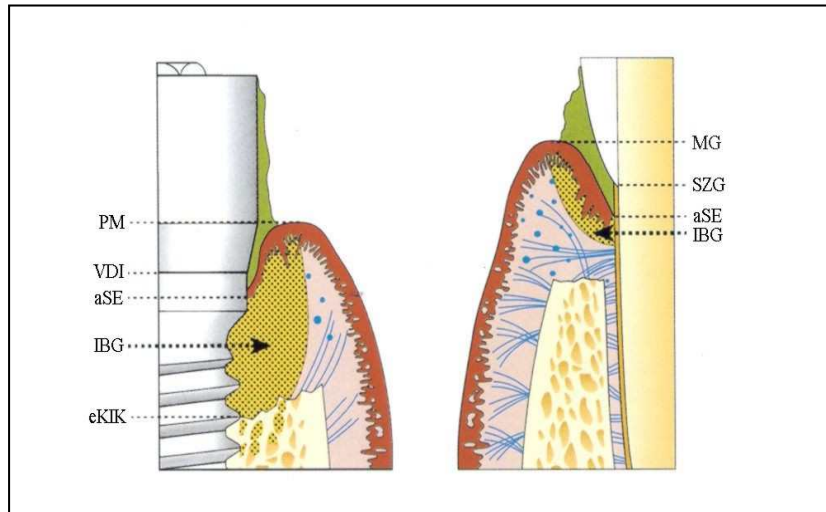
Abbildung 5: Pathohistologische Merkmale von periimplantärem Weich- und Hartgewebe (links) und vom Parodont (rechts) nach 3 monatiger Plaqueakkumulation: Nach Ericsson et al. (1992) ist das entzündliche Infiltrat periimplantär größer als parodontal. PM = periimplantärer Margo mukosae, aIBG = apikales Ende des infiltrierten Bindegewebes, aSE = apikales Ende des Saumepithels, VDI = Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat, IBG = infiltriertes Bindegewebe, KK = krestaler Knochen, MG = Margo gingivae, SZG = Schmelz-Zement-Grenze (Abbildung aus Palacci et al. 1995).



2.6.2.3 Pathohistologie der Periimplantitis

Histologische Daten über Periimplantitis sind zum einen aus einigen Fallberichten (*Parr et al. 1988; Steflik et al. 1994; Takeshita et al. 1996; Takeshita et al. 1997*) sowie wenigen kontrollierten Humanstudien (*Sanz et al. 1991; Esposito et al. 1997*) und zum anderen aus Tierstudien über ligaturen-induzierte Periimplantitis (*Lindhe et al. 1992; Marinello et al. 1995; Isidor 1997*) verfügbar. Zusätzlich zu den histologischen Befunden einer starken periimplantären Mukositis kommt es ähnlich wie bei der Parodontitis zu Knochenverlust. Der periimplantäre Knochen wird progressiv von marginal resorbiert, was zur Bildung von schüsselförmigen Knochendefekten führt. Die tierexperimentellen Daten über ligaturen-induzierte Läsionen lassen vermuten, dass es in der Pathogenese und im histologischen Bild zwischen Periimplantitis und Parodontitis gewisse Unterschiede gibt. Ein möglicher Unterschied zwischen Parodontitis und Periimplantitis ist, dass die Entzündungszellen periimplantär den Knochen infiltrieren, während sie parodontal nur in den Weichgeweben nachzuweisen sind (*Lindhe et al. 1992; Abbildung 6*). Weiterhin kommt es im Tierexperiment bei fortgeschrittenen ligaturen-induzierten Läsionen des periimplantären Gewebes nach Entfernung der Ligaturen im Gegensatz zum parodontalen Gewebe nicht immer zu einer Auflösung der Entzündung (*Lindhe et al. 1992; Marinello et al. 1995*). Im Gegensatz zu den histologischen Befunden von *Lindhe et al. (1992)* konnten *Brandes et al. (1988)* und *Lang (1992)* bei ligaturen-induzierter Periimplantitis keine entzündliche Infiltration des periimplantären Knochens nachweisen.

Abbildung 6: Pathohistologische Merkmale von periimplantärem Weich- und Hartgewebe (links) und vom Parodont (rechts) nach Ligaturenapplikation und 1 monatiger Regeneration der Gewebe (Lindhe et al. 1992): Möglicherweise besteht pathogenetisch ein Unterscheid zwischen Periimplantitis und Parodontitis. Bei ligaturen-induzierter Periimplantitis konnten eine Ausdehnung des entzündlichen Infiltrates bis in den periimplantären Knochen nachweisen. Dies ist bei Parodontitis nicht der Fall.



PM = periimplantärer Margo mukosae, aSE = apikales Ende des Saumepithels, VDI = Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat, IBG = infiltriertes Bindegewebe, eKIK = erster Knochen-Implantat-Kontakt, MG = Margo gingivae, SZG = Schmelz-Zement-Grenze (Abbildung aus Palacci et al. 1995).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die pathohistologischen Veränderungen von periimplantärer Mukositis und Periimplantitis vergleichbar den pathohistologischen Veränderungen bei Gingivitis und Parodontitis sind. Bei zweiteiligen Implantatsystemen kann es selbst bei klinisch gesundem Zustand des Weichgewebes zur Bildung eines entzündlichen Infiltrates lateral des Mikrospalter oder der Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat (VDI) kommen.

2.7. Krestaler Knochenabbau

Der krestale Knochen ist der am weitesten koronal bzw. marginal gelegene Anteil des periimplantären Knochens. Die Beurteilung der marginalen Knochenverhältnisse um ein Implantat ist für dessen Erfolgsprognose unabdingbar. Die Veränderungen im Sinne eines Knochenabbaus sind hierfür der wichtigste Parameter (Kirsch et al. 1999) und gelten als pathologisches Zeichen, das bis zum Implantatverlust fortschreiten kann (Pilliar et al. 1991a; Esposito et al. 1998b; De Bruyn et al. 1999; van Steenberghe et al. 1999).

Im ersten Jahr nach Implantatinserterion treten bei verschiedenen oralen Implantatsystemen regelmäßig koronale Knochendefekte auf (Adell et al. 1981; Albrektsson et al. 1986; Jung et al. 1996; De Leonardis et al. 1997). Diese sind in der Regel nicht mit einer Periimplantitis assoziiert, da eine entsprechende Entzündungssymptomatik (siehe Kapitel 2.6) fehlt. Das Ausmaß des krestalen Knochenverlustes ist jedoch nicht bei allen Implantatsystemen gleich stark ausgeprägt. Bei Brånemark[®]-Implantaten ist der Knochenverlust möglicherweise größer

als bei ITI[®]- Implantaten (*van Steenberghe et al. 1999*) oder AstraTech[®]-Implantaten (*Hansson 2000a*). Dies konnte aus zahlreichen Longitudinalstudien abgeleitet werden (*Adell et al. 1981; Adell et al. 1986; Albrektsson et al. 1986; Smith & Zarb 1989; Adell et al. 1990; Buser et al. 1991b; Quirynen et al. 1991; Quirynen et al. 1992; Weber et al. 1992; Ericsson et al. 1994; Pham et al. 1994; Engquist et al. 1995; Behneke et al. 1997; Ericsson et al. 1997; Palmer et al. 1997; Arvidson et al. 1998; Bragger et al. 1998; Nordin et al. 1998; Norton 1998; Buser et al. 1999a; Palmer et al. 2000*).

Erfolgskriterien für den marginalen Knochenverlust wurden von *Albrektsson et al. (1986)* und *Smith & Zarb (1989)* vorgeschlagen: Weniger als 1,5 mm marginaler Knochenverlust im ersten Jahr nach Belastung und 0,2 mm in den Folgejahren werden diesen Autoren zufolge als Erfolg gewertet. *Albrektsson et al. (1994)* modifizierten dieses Kriterium später, in dem sie das Wort „durchschnittlich“ hinzufügten. *Quirynen et al. (1991, 1992)* stellen ein Limit für einen akzeptablen Knochenverlust in Frage. Dieser Zweifel resultierte aus der Beobachtung eines deutlich höheren Knochenverlustes, der sich nach 2 – 3 Jahren stabilisierte. Daher wurde vorgeschlagen, ein Implantat als Misserfolg zu bezeichnen, wenn der marginale Knochenverlust das apikale Drittel des Implantates erreicht hat (*Lekholm et al. 1994*).

Als mögliche Ursachen für den krestalen Knochenabbau wurden angenommen:

- (1) operatives Trauma bei Implantat- und Abutmentinsertion (*Brånemark et al. 1969; Adell et al. 1986; Cochran et al. 1997*)
- (2) Positionierung der Implantate relativ zum Alveolarkamm mit suprakrestaler, epikrestaler oder subkrestaler Positionierung des Mikropaltes und/oder des Überganges von glatter zu rauher Implantatoberfläche (*Hämmerle et al. 1996; Hermann et al. 1997; Davarpanah et al. 2000; Hermann et al. 2000a*)
- (3) biomechanische Überlastung des Knochens mit Bildung von Mikrorissen (*Adell et al. 1986, Brånemark et al. 1977; Pilliar et al. 1991a; Quirynen et al. 1992; Tonetti & Schmid 1994; Rangert et al. 1995; van Steenberghe et al. 1999*) bzw. fehlende mechanische Kopplung zwischen Implantat und Knochen durch eine raue Implantatoberfläche oder Schraubenwindungen (*Wolff 1892, Cowin 1986, Pilliar et al. 1991a; al-Sayyed et al. 1994; Hämmerle et al. 1996; Jung et al. 1996; Vaillancourt et al. 1996; Hansson 1999; Wiskott & Belser 1999; Hansson 2000b, 2000c*); Hintergrund ist das Wolf'sche Gesetz: Demzufolge wird zu stark oder zu wenig belasteter Knochen resorbiert („Form follows function“). Oberflächenrauheit oder Schraubenwindungen von Implantaten können aufgrund einer Verzahnung

(mechanische Kopplung) den krestalen Knochen funktionell belasten und dadurch Knochenabbau verhindern.

(4) Verletzung der biologischen Breite durch insuffiziente Dimensionierung der periimplantären Mukosa (Berglundh & Lindhe 1996), mikrobielle Noxen (*Tarnow et al. 2000*) oder mechanische Noxen (*Abrahamsson et al. 1997; Tarnow et al. 2000*)

(5) Art der Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat mit unterschiedlicher Dichtigkeit des Mikrospaltes und Kraftübertragung auf den krestalen Knochen (*Abrahamsson et al. 1999; Jansen et al. 1997; Hansson 2000b*).

Die genaue Ursache für den koronalen Knochenabbau ist nicht bekannt und wird sehr kontrovers diskutiert (*van Steenberghe et al. 1999*).

Die Wechselwirkungen von dentalen Implantaten mit den oralen Weich- und Hartgeweben war Gegenstand zahlreicher Studien. Vor allem über die Anatomie der gesunden periimplantären Gewebe wurde viel veröffentlicht. Die Entstehung der periimplantären Mukositis und Periimplantitis ist dagegen weniger gut verstanden. Der Großteil der vorliegenden histologischen Studien sind In-vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen. Obwohl In-vitro- und tierexperimentelle Studien wertvolle Informationen liefern, können sie nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden. Erkenntnisse aus In-vitro- und Tierstudien müssen daher durch Untersuchungen an Humanpräparaten bestätigt werden. Prospektive human-histologische Untersuchungen, die das periimplantäre Weich- und Hartgewebe im gesunden und entzündeten Zustand untersuchten, sind bisher nicht durchgeführt worden.

3. Zielsetzung der Studie

Die Ziele der vorliegenden klinischen Studie waren:

- die periimplantären Weich- und Hartgewebe im gesunden und entzündeten Zustand an Humanbiopsien (patho-) histologisch, histometrisch und histomorphometrisch zu untersuchen
- den Einfluss von unterschiedlich langen Plaqueakkumulationszeiten auf das periimplantäre Weich- und Hartgewebe histologisch zu evaluieren
- die Osseointegration einer neuen Implantatoberfläche (Osseotite[®]) histomorphometrisch zu testen.

4. Material und Methode

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. geprüft und genehmigt.

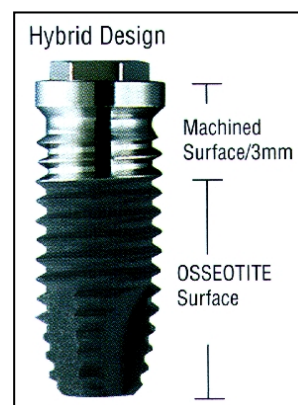
4.1. Auswahl der Patienten

Zwölf gesunde, im Unterkiefer zahnlose Patienten (7 Frauen, 5 Männer, 37 – 67 Jahre alt) wurden in diese Studie einbezogen. Kontraindikationen waren Rauchen und systemische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hämophilie, o.ä.). Sie wurden mündlich und schriftlich über den kompletten Ablauf des Forschungsprojektes aufgeklärt und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben. Eine allgemeinmedizinische Anamnese sowie ein Eingangsbefund stellten sicher, dass die Patienten für die Teilnahme an der Studie geeignet waren.

4.2. Auswahl der Implantate

Für die Implantation wurden speziell hergestellte, experimentelle Titanimplantate mit selbstschneidendem Gewinde und Osseotite[®]-Oberfläche der Firma Implant Innovations Incorporation (3i[®], West Palm Beach, Florida, USA) verwendet. Der Durchmesser der Implantate betrug 3,5 mm und die Länge 6 – 8 mm. Die Wahl der Implantatlängen richtete sich nach dem vorhandenen Knochenangebot des distalen horizontalen Unterkieferastes, das mittels Orthopantomogramm beurteilt wurde. Die Implantatoberfläche hatte ein sogenanntes Hybriddesign, d. h. die ersten 3 mm ab Implantatschulter (Implantathals, 1. und 2. Schraubenwindung) waren maschinengedreht und der apikale Anteil besaß die sog. Osseotite[®]-Oberfläche (Abbildung 7). Für diese doppeltgeätzte (HCl/H₂SO₄) Oberfläche konnte gegenüber der maschinengedrehten Oberfläche eine schnellere und höhere initiale Knochenanlagerung nachgewiesen werden (*Klokkevold et al. 1997; Baker et al. 1999; Cordioli et al. 2000; Park & Davies 2000; Klokkevold et al. 2001*).

Abbildung 7: 3i[®]-Implantat mit Hybrid Design: Die koronalen 3 mm der Implantatoberfläche sind maschinengedreht und der apikale Anteil besitzt die Osseotite[®]-Oberfläche (Foto: 3i Implant Innovations Deutschland GmbH, D-Karlsruhe).

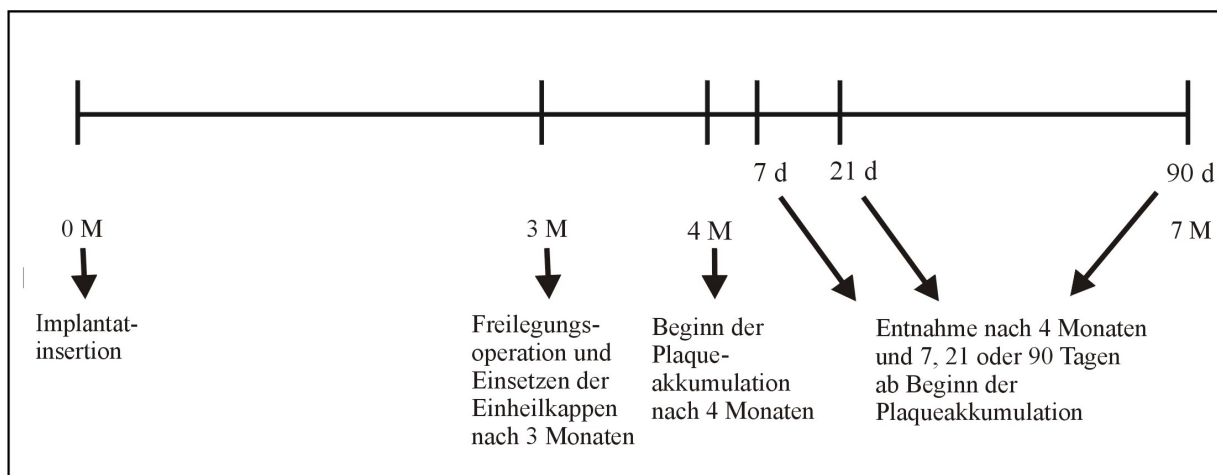


4.3. Zeitlicher Ablauf der Studie

Der zeitlicher Ablauf der Studie gliederte sich in folgende Schritte (vgl. Abbildung 8):

- Implantatinsertion
- Einheilung der Implantate (3 Monate)
- Freilegungsoperation und Einsetzen der Einheilkappen
- Phase der Weichgewebsheilung unter Plaquekontrolle durch die Probanden (1 Monat)
- Phase der Plaqueakkumulation bzw. der Plaquekontrolle
- Entnahme der experimentellen Implantate nach 7, 21 oder 90 Tagen ab Beginn der Plaqueakkumulation.

Abbildung 8: Zeitstrahl über den Ablauf der Studie.



4.3. Versuchsdurchführung

Die experimentellen Implantate wurden in den distalen Abschnitten der Unterkiefer (Regionen 37 und 47) inseriert. Eine Stunde vor dem operativen Eingriff wurden den Patienten 600 mg Clindamycin (Sobelin[®] 300, Pharmacia, D-Erlangen) verabreicht. Das Operationsgebiet wurde durch Applikation eines bukkalen und lingualen Lokalanästhetikadepots (Ultracain[®] D-S forte, 1:100.000, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-Frankfurt) anästhesiert. Anschließend wurden bukkale und linguale Mukoperiostlappen präpariert, um den Kieferkamm darzustellen. Nach Durchführung der Implantatbohrungen wurden die Implantate unter permanenter Kühlung eingedreht, bis die Implantatschulter mit dem Alveolarknochen abschloss. Abschließend wurden die Abdeckkappen aufgeschraubt und die Mukoperiostlappen primär mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen (Gore-Tex[®]

Suture, W. L. Gore & Associates, Inc., USA-Flagstaff, Arizona). Als Schmerzmittel erhielten die Patienten eine nichtsteroidales, antiinflammatorisches Präparat (Ibuprofen 400, Heumann, D-Nürnberg). Um eine ungestörte Einheilung der Implantate zu gewährleisten, wurde die Unterkieferprothese für zwei Wochen nicht getragen. Die Patienten spülten über diesen Zeitraum mit einer 2%-igen Chlorhexidin-Lösung. Eine Woche nach der Implantation wurden die Nähte entfernt und nach einer weiteren Woche die Unterkieferprothesen weichbleibend unterfüttert (GC Softliner, G-C Dental Industrial Corp., J-Tokyo).

Nach dreimonatiger gedeckter Einheilungszeit wurden die Implantate freigelegt und die Heilungsdistanzhülsen aufgeschraubt. Ein einmonatiger Zeitraum für die Weichgewebsheilung erlaubte die Etablierung klinisch gesunder Schleimhautverhältnisse um die Implantate. In den ersten 14 Tagen nach Implantatfreilegung wurde ausschließlich eine chemische Plaquekontrolle mit einer Chlorhexidin-Lösung und in den folgenden 14 Tagen eine mechanische Plaquekontrolle (häusliche Mundhygiene mit Zahnbürste und Zahnpasta) durchgeführt. Nach der einmonatigen Weichgewebsheilung wurde randomisiert an einem der beiden Implantate die Plaquekontrolle gestoppt und eine Plaqueakkumulation erlaubt (Testgruppen). Das andere Implantat wurde durch die Patienten weiter gereinigt (Kontrollgruppen). Die Patienten wurden entsprechend der Dauer der geplanten Plaqueakkumulation bzw. weiteren Plaquekontrolle ebenfalls zufällig auf drei Gruppen verteilt:

- Plaqueakkumulation bzw. weitere Plaquekontrolle für 7 Tage (n = 4):
Testgruppe T-7 und Kontrollgruppe K-7
- Plaqueakkumulation bzw. weitere Plaquekontrolle für 21 Tage (n = 4):
Testgruppe T-21 und Kontrollgruppe K-21
- Plaqueakkumulation bzw. weitere Plaquekontrolle für 90 Tage (n = 4):
Testgruppe T-90 und Kontrollgruppe K-90

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines in Umschlägen aufbewahrten Randomisierungscodes. Nach dem jeweiligen Zeitraum der Plaqueakkumulation wurden die Implantate samt periimplantärem Weich- und Hartgewebe mit Hilfe einer Rundstanze zur Durchtrennung der Weichgewebe und eines Trepanbohrers für die Osteotomie (Durchmesser 6mm) als Blockbiopsie entnommen.

4.4. Herstellung der histologischen Präparate

Die histologischen Präparate dieser Untersuchung wurden mittels der Trenn-Dünnschlifftechnik nach *Donath (1988, 1992, 1993)* hergestellt. Sie ist eine Methode zur Herstellung dünner Schliffe von nicht schneidbarem Gewebe (z. B. implantattragende Kieferknochen, Metalle) für die histologische Diagnostik. Bei der Trenn-Dünnschlifftechnik werden die zu untersuchenden Biopsien zuerst entwässert und mit Kunststoff infiltriert, dann in dünne Schliffe gesägt bzw. geschliffen und anschließend eingefärbt.

4.4.1. Fixierung, Entwässerung und Infiltration

Zur Fixierung wurden die Blockbiopsien nach der Entnahme mit dem Trepanbohrer in 10%-igem Formalin fixiert. Um die Fixierlösung zu entfernen, wurden die Biopsien in 0,1 M Natriumcacodylatpuffer gewaschen und anschließend gewässert.

Um eine Infiltration mit einem hydrophoben Kunststoff zu ermöglichen, wurden die Biopsien mit Hilfe eines speziellen Dehydrierungssystems, das mit Agitation, Vakuum und ansteigenden Ethanolkonzentrationen arbeitet, dehydriert. Der Wasserentzug dauerte 18 Tage und erfolgte über einen aufsteigenden Alkoholgradienten, beginnend mit 70%-igem Ethanol über fünf Zwischenstufen bis hin zu 100%-igem Ethanol (Baker Analyzed[®] Reagens, J. T. Baker B. V., NL-Deventer). Danach wurden die Blockbiopsien mit einem lichthärtenden Kunststoff (Technovit R 7200 VLC[®], Heraeus Kulzer GmbH, D-Wehrheim) infiltriert. Die Infiltration der Präparate erfolgte über 23 Tage. Sie wurde mit einem Gemisch aus Technovit 7200VLC[®] und Alkohol eingeleitet. Anschließend wurden die Präparate mit reinem Technovit 7200 VLC[®] infiltriert. Die Entwässerung und Infiltration erfolgte bei gleichzeitiger Agitation im Exakt Entwässerungssystem HS 501 digital (Ika-Labortechnik, D-Staufen), was zu einer besseren Infiltration der Präparate führte.

4.4.2. Polymerisation

Die Polymerisation der infiltrierten Biopsien erfolgte im Photopolymerisationsgerät Histolux[®] (EXAKT-Apparatebau, D-Norderstedt) bei einer Wellenlänge von 400 bis 500 nm in zwei Stufen:

- Vorpolymerisation: Bei geringer Lichtintensität wurde die Polymerisation für die Dauer von zwei Stunden eingeleitet.

- Die endgültige Polymerisation erfolgte bei hoher Lichtintensität. Das im Gewebe infiltrierte Einbettmaterial wurde vollständig polymerisiert. Die Gesamtpolymerisationszeit betrug 10 bis 12 Stunden.

4.4.3. Herstellung der Schliffe

Die polymerisierten Gewebeblöcke wurden mit der Handschleifmaschine plangeschliffen (Schleifpapier der Körnung 1200, Struers, DK-Kopenhagen), poliert (Schleifpapier der Körnung 2400 und 4000) und anschließend mit einem Präzisionsklebstoff (Technovit 7210[®], Heraeus Kulzer GmbH, D-Wehrheim) auf einen Plexiglas-Objektträger fixiert. Die Fixation erfolgte so, dass ein Schneiden in bucco-lingualer Richtung möglich war. Dann wurde der Gewebeblock von der nicht aufgeklebten Seite mit der Handschleifmaschine plangeschliffen, bis die histologisch zu untersuchende Fläche der Biopsie an die Oberfläche gebracht wurde, und poliert (Schleifpapier der Körnung 2400 und 4000). An die Vakuumhalterung der Präzisionsklebepresse (EXAKT-Apparatebau, D-Norderstedt) wurde ein leerer Objektträger angesaugt. Der Präzisionskleber Technovit 7210[®] wurde dann auf die Gewebefläche aufgetragen und der Block in der Presse gegen den angesaugten Objektträger gepresst. Der Klebevorgang konnte durch die durchsichtige Deckplatte visuell kontrolliert werden. Dadurch erhielt man eine sogenannte „Sandwich-Klebung“: Objektträger-Biopsie-Objektträger.

Diese Sandwich-Klebung ermöglichte das Abtrennen von planparallelen, ca. 300 µm dünnen Scheiben mit der EXAKT CP-Säge[®] (EXAKT-Apparatebau, D-Norderstedt). Dieser Schnitt wurde dann mit Hilfe des Mikroschleifsystems und Schleifpapier auf die gewünschte Schliffstärke von ca. 50 µm abgeschliffen und anschließend poliert.

4.4.4. Toluidinblaufärbung

Die Anfärbung der Schliffe erfolgte mit Toluidinblau. Toluidinblau gehört zu den basischen, metachromatischen Farbstoffen. Um die Toluidinblaufärbung durchzuführen, wurden die Schliffe zuerst mit 30%igem H₂O₂ angeätzt und danach unter fließendem Wasser abgespült. Anschließend wurden sie 30 Minuten in die Färbelösung eingetaucht, wiederum mit Wasser abgespült, getrocknet und mit einem Deckglas eingedeckt.

Die Toluidinblaufärbung erschließt zelluläre Details, indem sie verschiedenen Zell- und Faserkomponenten in unterschiedlichen Blau- und Violetttönen anfärbt. Knochen erscheint rosa bis lila und unreifes mineralisiertes Gewebe bzw. neugebildeter Knochen etwas dunkler. Diese Färbetechnik ist gut geeignet, um Aussagen über Knochenan- bzw. -umbauvorgänge zu

machen. Mukosagewebe und Zellen zeigen eine unterschiedliche Blaufärbung. Fibroblastenzytosoma färbt sich hellblau, Epithelzellen, Fibroblastenkerne, Fettgewebe, Drüsen und Nervenzellen dunkelblau.

Die Schlitze wurden nach der Färbung mit Hilfe des Präzisionsklebstoffes Technovit 7210[®] eingedeckelt.

4.5. Auswertung der histologischen Präparate

Nach Färbung der Schnitte mit Toluidinblau wurden diese lichtmikroskopisch computergestützt ausgewertet. Als Bildanalyseprogramm war AnalySIS 2.1 (Soft-Imaging Software GmbH, D-Münster) installiert. Die mikroskopische Untersuchung der Präparate wurde mit einem Durchlichtmikroskop der Firma Zeiss durchgeführt (Zeiss, Axioskop, D-Oberkochen). Zur Verfügung standen Objektive mit den Einzelvergrößerungen 2,5facher (2,5x), 10fach (10x), 20fach (20x), 40fach (40x) und 100fach (100x, Ölimmersion). Die Okularvergrößerung war 10fach. Die Okulare boten einen Blickwinkel von 43°. Da die Gesamtvergrößerung des zu untersuchenden Bildes das Produkt aus der Maßstabszahl des Objektivs und Okularvergrößerung ist, konnten die Präparate jeweils mit 25facher, 100facher, 200facher, 400facher und 1000facher Vergrößerung betrachtet werden. Die morphometrischen und histometrischen Messungen erfolgten mit 25facher Vergrößerung. Um die histologischen Strukturen beschreiben zu können, wurden zusätzlich die 100fache, 200fache, 400fache und 1000fache Vergrößerung benutzt.

4.5.1. Klassifizierung der Biopsien

Die Implantate wurden gemäß ihrer Zugehörigkeit zu den jeweiligen Test- oder Kontrollgruppen wie folgt klassifiziert:

- Zugehörigkeit zur Testgruppe (T) bzw. Kontrollgruppe (K)
- Explantation nach 7, 21 oder 90 Tagen (T-7, T-21, T-90, K-7, K-21, K-90)
- Nummerierung von 1 bis 4 analog der Anzahl der Probanden pro Gruppe (T-7-1 bis T-7-4, T-21-1 bis T-21-4, T-90-1 bis T-90-4, K-7-1 bis K-7-4, K-21-1 bis K-21-4, K-90-1 bis K-90-4).

4.5.2. Festlegung der Referenzpunkte

Für die Durchführung der allgemeinen histologischen, pathohistologischen, histometrischen und histomorphometrischen Analysen wurden folgende Referenzpunkte festgelegt:

- die oberste Begrenzung des periimplantären Margo mukosae/Weichgewebsrandes (PM)
- die Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI) bzw. Implantatschulter (IS)
- die apikalsten Zellschichten des Saumepithels (aSE)
- der erste Knochen-Implantat-Kontakt (eKIK), d. h. der koronalste Kontaktpunkt des periimplantären Knochens zum Implantat.

4.5.3. Allgemeine (patho-) histologische Analyse

Die allgemeine (patho-) histologische Analyse beurteilt den histologischen Aufbau der periimplantären Weich- und Hartgewebe um die Test- und Kontrollimplantate. Zusätzlich wurden an jedem Explantat folgende morphologischen Charakteristika zur quantitativen Beurteilung der histologischen Entzündung erhoben.

- **Ausmaß der lateralen Proliferation des Saumepithels (SE):** in Anlehnung an die pathohistologische Stadieneinteilung – initiale, frühe, etablierte und fortgeschrittene Läsion – von *Page & Schroeder (1976)*: **Grad 0:** keine Proliferation, flaches mehrschichtiges SE ohne Retezapfen (analog dem gesunden Gewebe und der initialen Läsion), **Grad 1:** leichte Proliferation mit Verbreiterung des SE, aber ohne Bildung von Retezapfen bzw. eines Taschenepithels (analog der frühen Läsion), **Grad 2:** deutliche Proliferation des SE mit Bildung von Retezapfen bzw. eines Taschenepithels (analog der etablierten und fortgeschrittenen Läsion)
- **Lokalisation der lateralen Proliferation des SE:** im Bereich des periimplantären Weichgewebsrandes (PM), im Bereich der VDI (VDI), im Bereich apikal der VDI (aVDI)
- **Ausmaß der entzündlichen, zellulären Infiltration des Bindegewebes (IBG = infiltriertes Bindegewebe)** in Anlehnung an die pathohistologische Stadieneinteilung von *Page & Schroeder (1976)*: **Grad 0:** keine oder einzelne Entzündungszellen vorhanden (analog dem gesunden Gewebe), **Grad 1:** diffuse Verteilung von Entzündungszellen oder IBG mit geringer Dichte an Entzündungszellen (analog der initialen Läsion), **Grad 2:** deutlich umschriebenes IBG mit mäßiger oder hoher Dichte an Entzündungszellen (analog der frühen, etablierten oder fortgeschrittenen Läsion)
- **Lokalisation des IBG:** in Anlehnung an die Differenzierung von plaque-assoziiertem und Distanzhülse-IBG nach *Ericsson et al. (1995)* und in Anlehnung an die

pathohistologischen Ergebnisse von *Lindhe et al. (1992)*, die ein entzündliches Infiltrat in Knochennähe und bis in das Knochenmark beschrieben haben: IBG im Bereich des periimplantären Weichgewebsrandes: plaque-assoziiertes IBG (**pIBG**), IBG im Bereich der Verbindung Distanzhülse/Implantat: distanzhülsen-assoziiertes IBG oder Distanzhülsen-IBG (**dIBG**), IBG im Bereich des ersten Knochen-Implantat-Kontaktes (eKIK) extendiertes IBG (**eIBG**).

4.5.4. Histometrische Analyse

Die histometrische Analyse wurde parallel zur Längsachse des Implantates vorgenommen. Folgende lineare Distanzen wurden für die Test- und Kontrollimplantate gemessen:

- PM – VDI (= Abstand des periimplantären Margo mukosae von der VDI bzw. Implantatschulter)
- PM – aSE (= Sulkustiefe + epitheliales Attachment)
- PM – eKIK (= Gesamthöhe des implantomukosalen Komplexes)
- aSE – eKIK (= bindegewebiges Attachment)
- VDI – aSE (= Abstand des SE von der VDI bzw. Implantatschulter; negative Werte: aSE endet oberhalb der VDI, positive Werte: aSE endet unterhalb der VDI)
- VDI – eKIK (= krestaler Knochenverlust, Abstand der VDI bzw. Implantatschulter vom koronalsten Knochen-Implantat-Kontakt).

4.5.5. Histomorphometrische Analyse der Implantatoberfläche

Die histomorphometrische Analyse der Implantatoberfläche erfolgte von der VDI bukkal zur VDI lingual. Folgende Arten von Gewebe-Implantat-Kontakt wurde unterschieden:

- Weichgewebe-Implantat-Kontakt (WIK)
- Mineralisierter Knochen-Implantat-Kontakt (KIK)
- (Knochen-) Markraum-Implantat-Kontakt (MIK).

Alle auswertbaren Anteile der Implantatoberfläche wurden durch die Messungen erfasst und deren Summe gleich 100 % gesetzt.

4.5.6. Histomorphometrische Analyse der Osseointegration

Die histomorphometrische Analyse der Osseointegration erfolgte innerhalb des Knochen-Implantat-Kontaktes (eKIK bukkal bis eKIK lingual). Differenziert wurde hierbei zwischen:

- Mineralisierter Knochen-Implantat-Kontakt (KIK)
- (Knochen-)Markraum-Implantat-Kontakt (MIK).

4.5.7. Histomorphometrie der Osseointegration der besten 2 Schraubenwindungen

Hierbei wurde der mineralisierte Knochen-Implantat-Kontakt der besten 2 aufeinanderfolgenden Windungen gemessen.

4.6. Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Als statistische Signifikanzgrenze wurde $\alpha < 5\%$ angenommen.

5. Ergebnisse

Die Zuteilung der Patienten und der Implantate auf die verschiedene Test- und Kontrollgruppen sowie die Implantatlängen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Die Wundheilung nach Implantation verlief für alle Patienten ohne Komplikationen oder Exposition der Test- und Kontrollimplantate. Bei der Freilegungsoperation zum Einbringen der Distanzhülsen war 1 der 24 Implantate klinisch beweglich (K-21-1). Ein zweites Implantat (T-21-4) zeigte bei der histologischen Auswertung eine epitheliale Einscheidung bis in den Bereich der letzten Schraubenwindung (Abbildung 9 und 10). Bei Entnahme einiger Implantate mit dem Trepanbohrer wurden das periimplantäre Weich- und Hartgewebe beschädigt oder gingen verloren. Tabelle 1 gibt einen Überblick, an welchen Implantaten die Weich- oder Hartgewebe daher nicht ausgewertet werden konnten.

Abbildung 9: T-21-4: Verlust der Osseointegration und epitheliale Einscheidung.

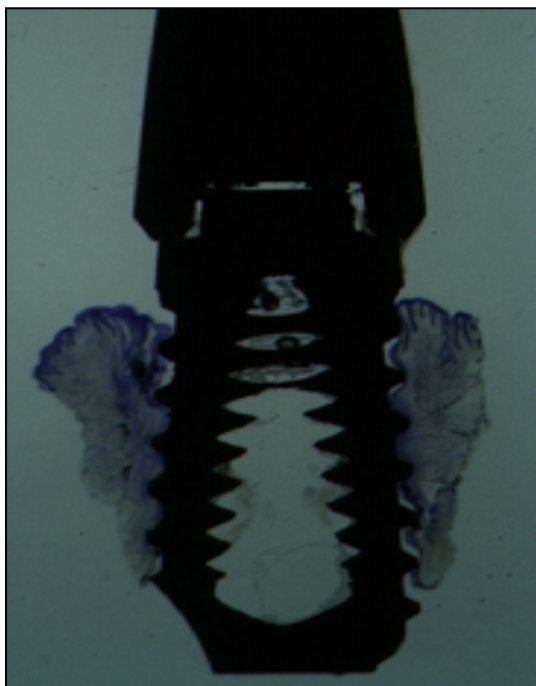


Abbildung 10: T-21-4 (2,5x): Ausschnitt aus Abbildung 9: Deutlich erkennbare epitheliale Einscheidung des Implantates T-21-4. Marginal ist ein großes IBG zu erkennen. Auch weiter apikal sind kleinere Infiltratbereiche zu sehen.

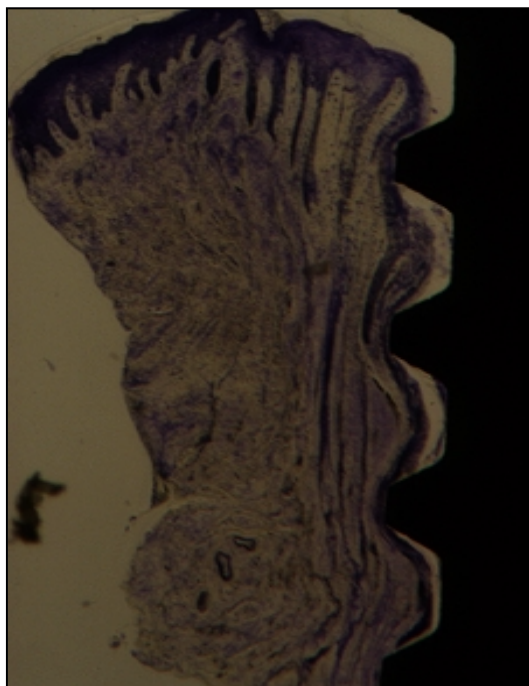


Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Zuteilung der Patienten und Implantate zu den Test- und Kontrollgruppen, die verwendeten Implantatlängen sowie den Verlust von periimplantärem Weich- (WG) und Hartgewebe (HG). Die Test- und Kontrollimplantate (T bzw. K) der jeweiligen Patienten sind nach Explantationszeitpunkten (7, 21 oder 90 Tage) und den Nummern der einzelnen Probanden (1 bis 4) aufgelistet. n = Anzahl der auswertbaren Biopsien im Bereich des WG bzw. HG der jeweiligen Gruppe.

Test- implantate	Länge	Verlust von		Kontroll- implantate	Länge	Verlust von	
		WG	HG			WG	HG
T-7-1	4 mm	Ja	Nein	K-7-1	4 mm	Ja	Nein
T-7-2	6 mm	Ja	Nein	K-7-2	6 mm	Nein	Nein
T-7-3	6 mm	Nein	Nein	K-7-3	6 mm	Nein	Nein
T-7-4	6 mm	Ja	Nein	K-7-4	6 mm	Nein	Nein
T-7		n = 1	n = 4	K-7		n = 3	n = 4
T-21-1	4 mm	Ja	Ja	K-21-1	4 mm	Ja	Ja
T-21-2	6 mm	Nein	Nein	K-21-2	4 mm	Ja	Nein
T-21-3	6 mm	Nein	Nein	K-21-3	6 mm	Nein	Nein
T-21-4	6 mm	Ja	Ja	K-21-4	6 mm	Nein	Nein
T-21		n = 2	n = 2	K-21		n = 2	n = 3
T-90-1	6 mm	Nein	Nein	K-90-1	6 mm	Nein	Nein
T-90-2	6 mm	Ja	Ja	K-90-2	4 mm	Nein	Nein
T-90-3	6 mm	Nein	Nein	K-90-3	6 mm	Ja	Nein
T-90-4	6 mm	Nein	Nein	K-90-4	6 mm	Nein	Nein
T-90		n = 3	n = 3	K-90		n = 3	n = 4

5.1. Resultate der allgemeinen (patho-) histologischen Analyse

Zwischen den Test- und Kontrollgruppen bestanden qualitativ keine morphologischen Unterschiede bezüglich des histologischen Erscheinungsbildes. Die Resultate der allgemeinen (patho-) histologischen Analyse von Test- und Kontrollgruppen werden aus diesen Gründen gemeinsam beschreiben. Zudem waren Biopsien im Bereich des Weichgewebes (10 von 24) und Hartgewebes (4 von 24) nicht oder nur teilweise auswertbar.

5.1.1. (Patho-) Histologische Übersicht des Weichgewebes

Periimplantäres Epithel

Die periimplantäre Mukosa der Implantate wurde von einem orthokeratinisierten Epithel bedeckt, welches apikal des Margo mukosae in ein nicht keratinisiertes Saumepithel (SE) oder Taschenepithel überging (Abbildungen 11 und 15). Taschenepithel konnte in allen Test- und Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Nach apikal verjüngte sich das Epithel und endete in 2 bis 4 Zellagen (Abbildung 11 und 12). Das apikale Ende des Epithels befand sich in unterschiedlichem Abstand vom Margo mukosae (Tabelle 2) und war häufig im Bereich der VDI (Abbildung 13) oder deutlich unterhalb der VDI lokalisiert (Abbildung 14). An zwei Explantaten (T-90-3, K-90-4) endete das SE deutlich oberhalb der VDI (Abbildung 15), an 3 Explantaten der Testgruppe (T-7-3, T-90-1, T-90-3) reichte das SE bis an den periimplantären Knochen (Abbildung 16, 17 und 18). Der periimplantäre Margo mukosae war in der Regel über der Verbindungsstelle Distanzhülse/Implantat (VDI) und nur gelegentlich im Bereich oder unter der VDI gelegen (T-21-3, K-21-4; Tabelle 2).

Abbildung 11: T-90-3 (2,5x): Im Bereich des Margo mukosae und lateral der VDI ist eine deutliche Taschenepithelbildung zu sehen (laterale Proliferation des SE Grad 2). Nach apikal verjüngt sich das Taschenepithel zu SE.

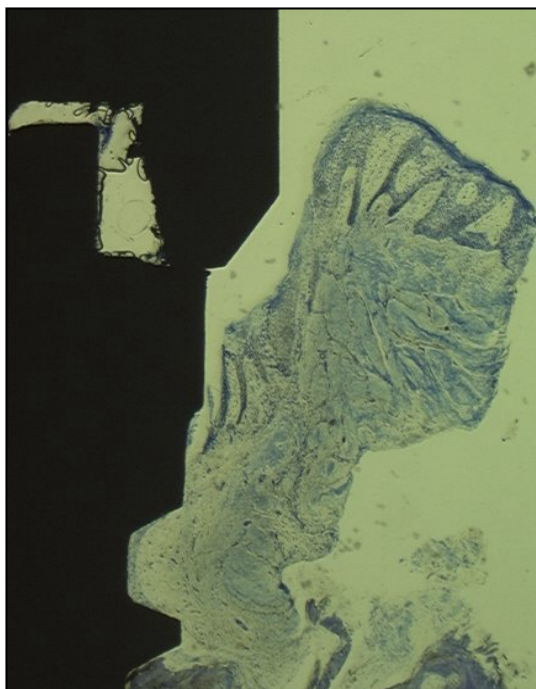


Abbildung 12: T-90-3 (20x): Ausschnitt aus Abbildung 11: Nach apikal hat sich das Taschenepithel in ein 2 bis 4 schichtiges SE reduziert. Das SE endet unmittelbar koronal des ersten Knochen-Implantat-Kontaktes. Lateral des Epithels ist ein diffuses entzündliches Infiltrat zu sehen.

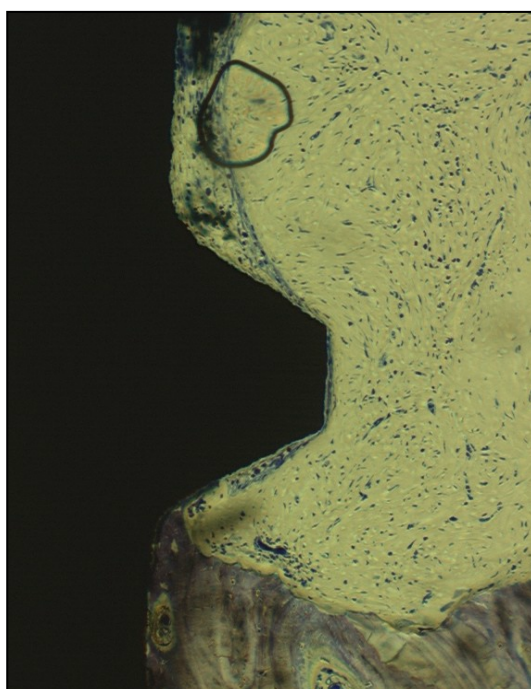


Abbildung 13: K-7-4 (2,5x): Das SE endet im Bereich der Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI). Das SE ist in diesem Bereich verbreitert (laterale Proliferation des SE Grad 1). Koronal der VDI ist das SE nicht verbreitert (laterale Proliferation des SE Grad 0).

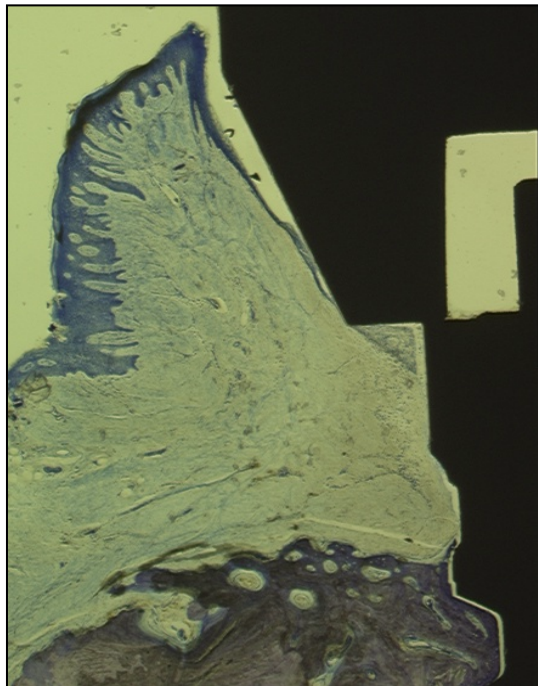


Abbildung 15: K-21-3 (2,5x): Das SE endet deutlich über der VDI.

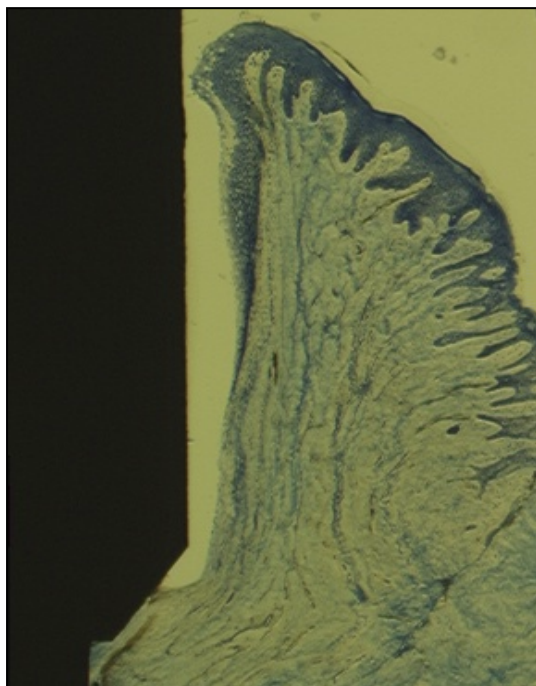


Abbildung 14: K-7-4 (10x): Das SE ist auf der kontralateralen Seite deutlich über den Bereich der VDI nach apikal migriert und endet im Bindegewebe. Es ist nicht entzündlich verbreitert (laterale Proliferation des SE Grad 0). Apikal des epithelialen Attachments lagert sich das bindegewebige Attachment an die Implantatoberfläche an.

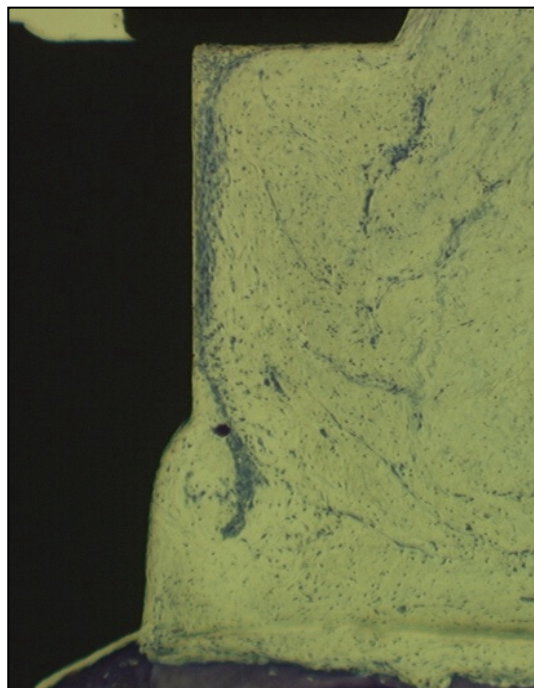


Abbildung 16: T-90-1 (2,5x): Lateral der VDI ist aufgrund der starken entzündlichen Reaktion kein SE mehr erkennbar. Weiter apikal setzt sich das epitheliale Attachment jedoch bis zum periimplantären Knochen fort.

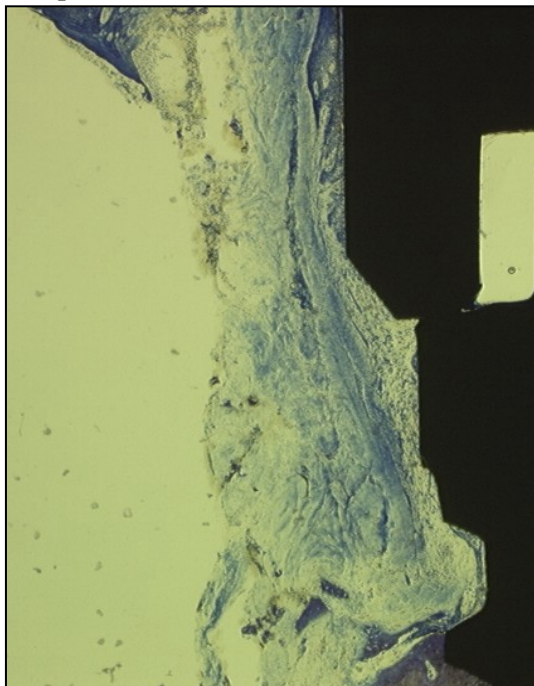


Abbildung 17: T-90-1 (20x): Ausschnitt aus
Abbildung 16: Das apikale Ende des SE reicht bis
an den periimplantären Knochen.

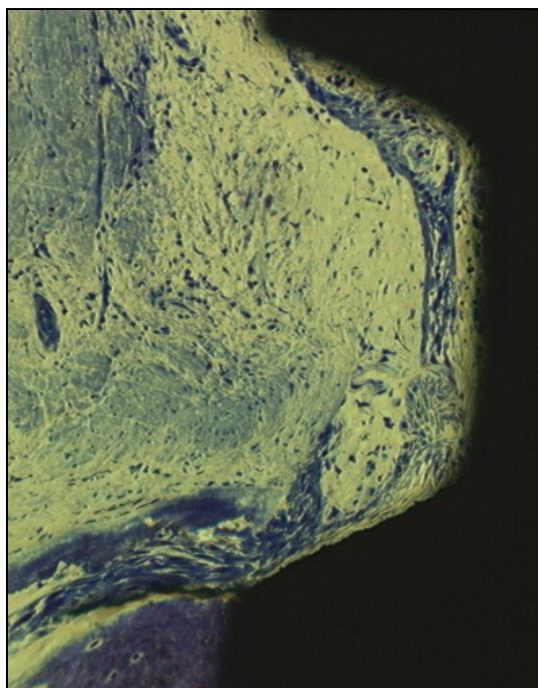
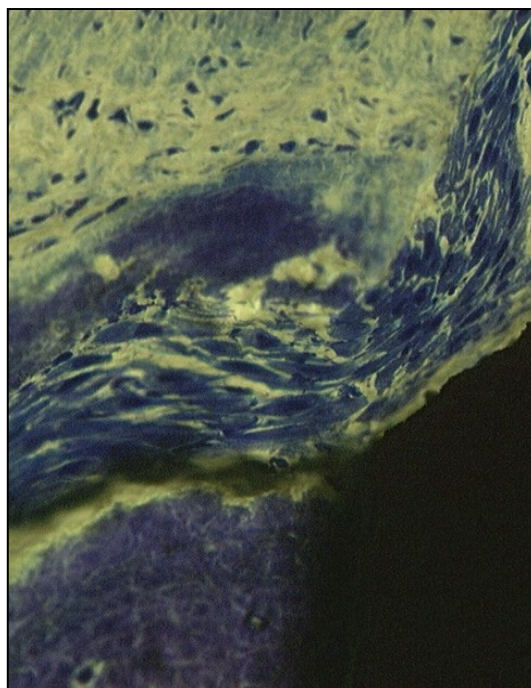


Abbildung 18: T-90-1 (40x): Ausschnitt aus
Abbildung 17: Das SE endet in enger
topographischer Beziehung zum periimplantären
Knochen.



In allen Test- und Kontrollgruppen gab es Implantate mit entzündlich verändertem Saum- oder Taschenepithel. Das wichtigste Merkmal der epithelialen Entzündung war eine laterale Proliferation des SE (Reteleisten), die im Bereich des Margo mukosae, lateral der VDI und um einzelne Implantate auch deutlich apikal der VDI beobachtet werden konnte (Abbildung 11).

Eine Zuordnung der Stärke der marginalen entzündlichen Reaktion des SE zu den pathohistologischen Stadien der Gingivitis für unterschiedliche Plaqueakkumulationszeiten (Page & Schroeder 1976) war nicht möglich. Im Bereich des Margo mukosae konnte keine Progression der lateralen Proliferation des SE mit Taschenepithelbildung ab einem gewissen Untersuchungszeitpunkt aufgezeigt werden. Das Ausmaß der lateralen Proliferation des SE variierte von Implantat zu Implantat, von histologischem Schnitt zu histologischem Schnitt und zwischen der linken und rechten Seite des gleichen Schnittes.

Die laterale Proliferation des SE lateral des VDI war innerhalb derselben Biopsie in der Regel stärker ausgeprägt als die laterale Proliferation des SE im Bereich des Margo gingivae (Tabelle 2, Abbildung 22). In den Testgruppen war dieses pathohistologische Zeichen deutlicher als in den Kontrollgruppen. Die laterale Proliferation des SE an der VDI nahm mit längerer Plaqueakkumulationsdauer nicht zu.

Zusammenfassung: Der (patho-) histologische Aufbau des Epithels glich dem des Parodonts. Entzündliche Reaktionen des Epithels konnten in allen Test- und Kontrollgruppen beobachtet werden. Insgesamt ergab sich das Bild eines leicht bis mäßig stark chronisch entzündeten Epithels. Die laterale Proliferation des Saumeithels im Bereich des Margo gingivae war weniger stark ausgeprägt als lateral der VDI. Die laterale Proliferation des Saumeithels im Bereich der VDI war in der Testgruppe stärker als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 2 gibt die morphologischen Charakteristika der periimplantären Entzündung zur quantitativen Beurteilung der histologischen Entzündung wieder: Lokalisation und Ausmaß der lateralen Proliferation des Saumeithels sowie Lokalisation und Ausmaß der Entzündungszellinfiltration des Bindegewebes. Die Graduierungen (Grad 0, 1 und 2) sind in Kapitel 4.5.3 beschrieben. PM = periimplantärer Margo mukosae, VDI = lateral der Verbindung Distanzhülse/Implantat, aVDI = apikal der VDI, pIBG = plaque-assoziiertes infiltrierte Bindegewebe, dIBG = distanzhülsen-assoziiertes infiltrierte Bindegewebe, eIBG = extendiertes infiltrierte Bindegewebe, nbb = nicht beurteilbar.

Testgruppen	Stärke und Lokalisation der lateralen Proliferation des SE	Stärke und Lokalisation der Infiltration des Bindegewebes	Kontrollgruppen	Stärke und Lokalisation der lateralen Proliferation des SE	Stärke und Lokalisation der Infiltration des Bindegewebes
T-7-1	nbb		K-7-1	nbb	
T-7-2	nbb		K-7-2	PM: nbb VDI: 1 aVDI: 0	pIBG: nbb dIBG: 1 eIBG: 2
T-7-3	PM: 2 VDI: 2 aVDI: 1	pIBG: 1 dIBG: 2 eIBG: 0	K-7-3	PM: 1 VDI: 2 aVDI: 0	pIBG: 1 dIBG: 1 eIBG: 0
T-7-4	nbb		K-7-4	PM: 0 VDI: 1 aVDI: 0	pIBG: 0 dIBG: 1 eIBG: 1
T-21-1	nbb		K-21-1	nbb	
T-21-2	PM: 2 VDI: 1 aSE an VDI	pIBG: 1 dIBG: 2 eIBG: 0	K-21-2	nbb	
T-21-3	PM: 2 PM unter VDI aVDI: 1	pIBG: 2 dIBG = pIBG eIBG: 1	K-21-3	PM: 0 VDI: 2 aVDI: 0	pIBG: 0 dIBG: 1 eIBG: 0
T-21-4	nbb		K-21-4	PM: 1 PM lateral VDI aVDI: 1	pIBG: 1 PM lateral VDI eIBG: 1
T-90-1	PM: 1 VDI: 2 aVDI: 1	pIBG: 0 dIBG: 3 eIBG: 1	K-90-1	PM: 1 VDI: 2 aVDI: 0	pIBG: 0 dIBG: 2 eIBG: 0
T-90-2	nbb		K-90-2	PM: 0 VDI: 1 SE endet an VDI	pIBG: 0 dIBG: 2 eIBG: 1
T-90-3	PM: 2 VDI: 2 aSE koronal VDI	pIBG: 1 dIBG: 2 eIBG: 2	K-90-3	nbb	
T-90-4	PM: 1 VDI: 2 aVDI: 1	pIBG: 2 dIBG: 2 eIBG: 2	K-90-4	PM: 2 aSE koronal VDI	pIBG: 2 dIBG: 2 eIBG: 1

Periimplantäres Bindegewebe

Es konnten drei Typen periimplantären Bindegewebes identifiziert werden: (1) nicht entzündlich infiltriertes, narbenartiges Bindegewebe lateral und apikal des SE, (2) infiltriertes Bindegewebe lateral des Saumepithels und (3) „lockeres bis mittelfestes“ Bindegewebe in Bereichen von vertikalen Knochendefekten.

Nicht entzündlich infiltriertes, narbenartiges Bindegewebe war die grundsätzliche Struktur des periimplantären Bindegewebes. Es war charakterisiert durch einen hohen Anteil an Kollagenfasern, wenigen Gefäßen und wenigen Fibroblasten. Die Kollagenfaserbündel waren implantatnah stets parallel zur Implantatoberfläche angeordnet und verliefen vor allem zirkulär um das Implantat, einzelne auch in apiko-koronaler Richtung. Implantatfern konnte kein gerichteter Verlauf der Kollagenfaserbündel festgestellt werden (Abbildung 19 und 20).

Im unmittelbaren Kontaktbereich zur Implantatoberfläche war in einigen Präparaten außer homogenem Narbengewebe auch fibroblastenreiches Bindegewebe zu sehen, analog einer fibroblastenreichen Zone, wie sie von *Moon et al. (1999)* beschrieben wurde. Die Fibroblasten orientierten sich parallel zur Implantatoberfläche (Abbildung 20). Dieser Bereich war ca. 40 – 80 µm breit.

In allen Test- bzw. Kontrollgruppen gab es Implantate mit entzündlich verändertem periimplantärem Bindegewebe. Auffälligstes Merkmal der histologischen Entzündung im Bereich des Bindegewebes waren Entzündungszellinfiltrate. Die entzündlich veränderten Bereiche waren vor allem im Bereich des Margo mukosae (pIBG = plaque-assoziiertes infiltriertes Bindegewebe) und lateral der VDI (dIBG = distanzhülse-nahes infiltriertes Bindegewebe) lokalisiert. War das Bindegewebe marginal und lateral der VDI entzündlich infiltriert, gingen diese beiden Entzündungsbereiche meist ineinander über.

Abbildung 19: K-21-3 (10x): Die Kollagenfasern verlaufen implantatnah parallel zur Implantatoberfläche.

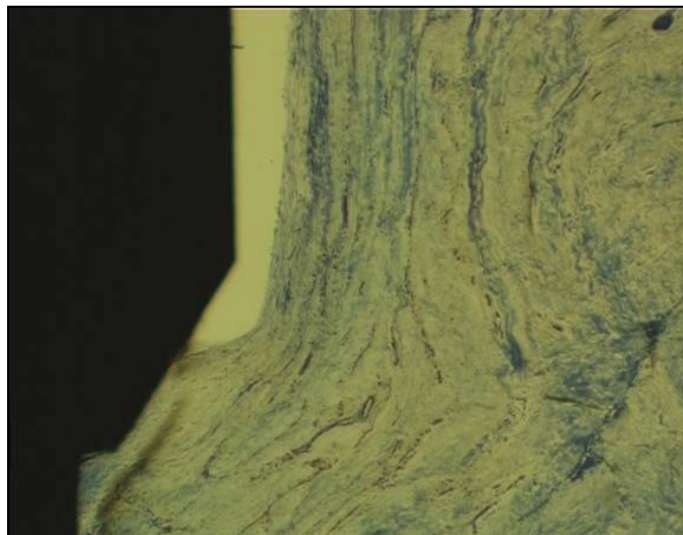
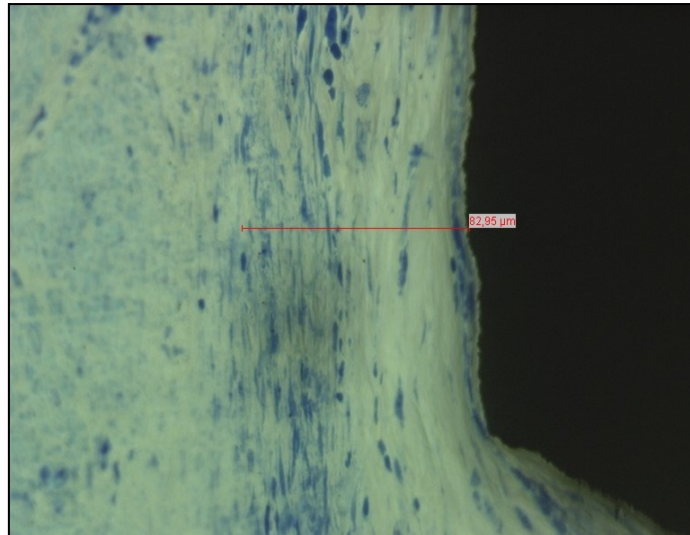


Abbildung 20: Explantat T-7-3 (100x): Unmittelbar lateral der Implantatoberfläche ist eine ca. 80 µm breite, fibroblastenreiche Zone zu erkennen. Lateral dieser Zone ist die parallele Ausrichtung der Kollagenfasern zur Implantatoberfläche gut zu erkennen.



Eine Stadieneinteilung der marginalen Entzündung, analog den pathohistologischen Stadien der Gingivitis und Parodontitis, wie sie von *Page & Schroeder 1976* für unterschiedliche Plaqueakkumulationszeiten beschrieben wurde, war für die marginalen Entzündungszellinfiltrate nicht möglich. Ausschließlich gesundes periimplantäres Bindegewebe (Grad 0; Abbildung 21) war um 5 Implantate zu finden. Eine erhöhte Anzahl an Entzündungszellen (Grad 1; Abbildung 22 und 23) zeigten 5 Implantate. Starke marginale Entzündungszellinfiltrate (Grad 2; Abbildung 24) zeigten 3 Implantate. Insgesamt beherbergten ca. 83% der Implantate der Testgruppen und ca. 38% der Implantate der Kontrollgruppen marginal eine im Vergleich zum gesunden Gewebe erhöhte Anzahl von Entzündungszellen mit entzündlich verändertem Bindegewebe (Tabelle 2).

Abbildung 21: T-90-2 (20x): Trotz fehlender Plaquekontrolle über 90 Tage ist der Bindegewebsbereich zwischen oralem Epithel (oben) und SE (links) nahezu frei von Entzündungszellen (pIBG Grad 0) und das SE nicht entzündlich verändert. Präparationsbedingt wurden Titanpartikel zwischen Implantatoberfläche und SE eingesprengt.

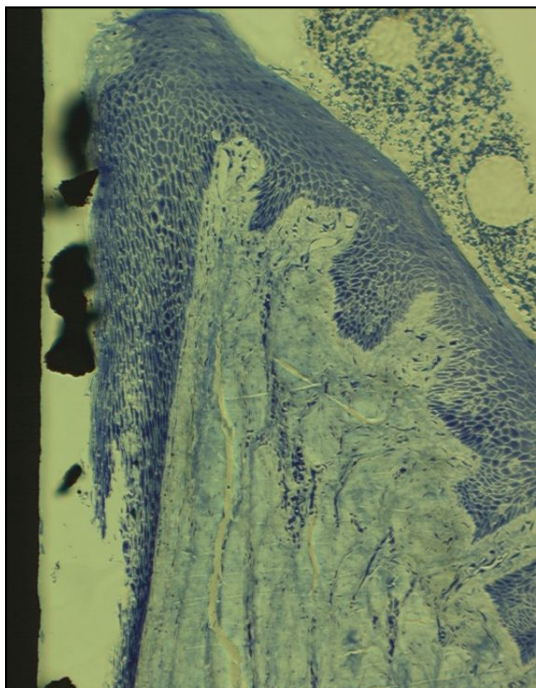


Abbildung 23: T-90-1 (10x): Ausschnitt aus Abbildung 22: Lateral des SE sind im Bindegewebe nur kleinere Ansammlungen von Entzündungszellen zu erkennen (pIBG Grad 1). Im unteren Teil des im Bild sichtbaren SE sind Mikroabszesse und Auflösungstendenzen des SE erkennbar.

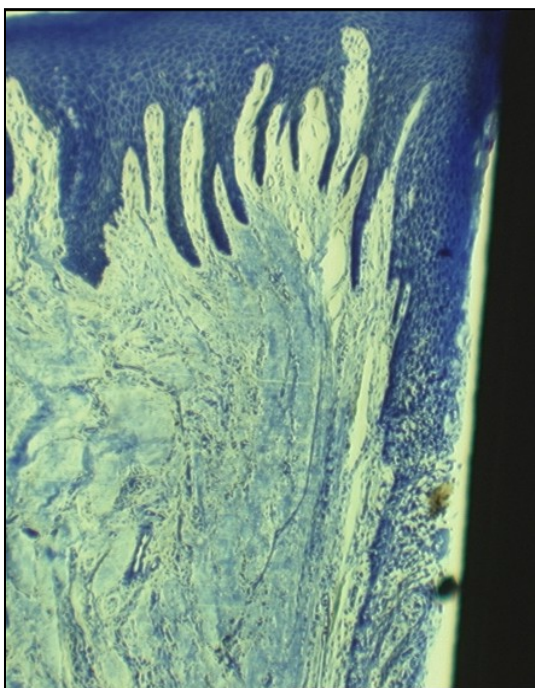


Abbildung 22: T-90-1 (2,5x): Obwohl das Implantat durch den Probanden nicht gereinigt wurde, ist die marginale Entzündungsreaktion moderat (pIBG Grad 1). Im Bereich der VDI dagegen ist eine starke Entzündungsreaktion sichtbar (dIBG Grad 2) mit starker zelluläre Entzündungsreaktion, starker Kollagenfaserauflösung sowie Fibrosierung und Hyalinisierung des lateralen Bindegewebes zu erkennen.

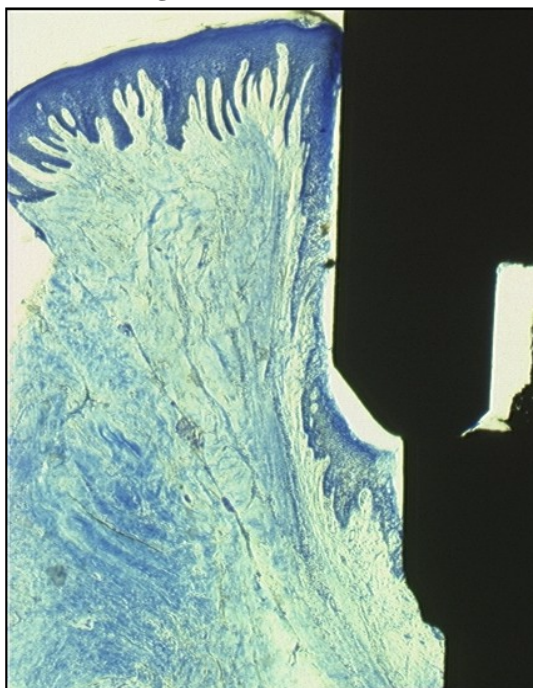
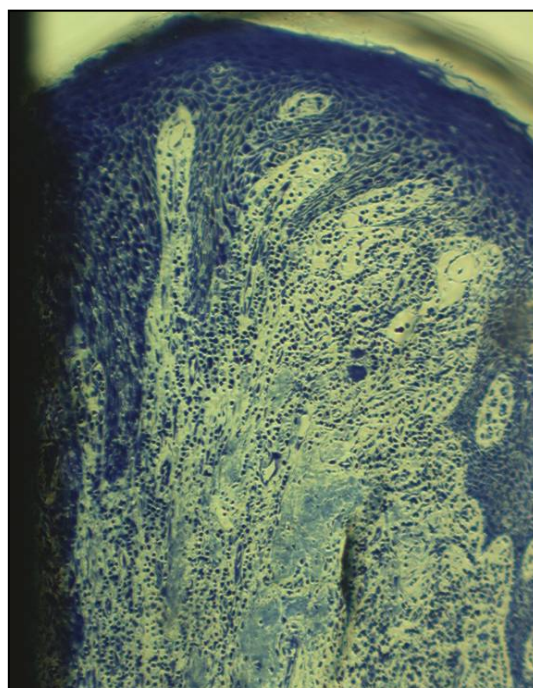


Abbildung 24: K-90-4 (20x): Trotz Plaquekontrolle ist eine massive akute Entzündungszellinfiltration (pIBG Grad 2) im Bereich des Margo mukosae zu sehen.



Im Bereich der VDI konnten um nahezu alle Implantate von allen Test- und Kontrollgruppen Entzündungszellinfiltrate (dIBG) nachgewiesen werden. Die Stärke der dIBGs nahm zwischen dem 21. und 90. Tag in den Test- und Kontrollgruppen zu und war in den Testgruppen (Abbildungen 22 und 28) stärker ausgeprägt als in den Kontrollgruppen (Abbildung 25 und 26). Innerhalb desselben Präparates war das dIBG in der Regel mindestens genauso stark ausgeprägt wie das marginale IBG (Tabelle 2; Abbildung 22). Das dIBG löste sich nach apikal auf, sodass unmittelbar koronal des Knochens meist keine Entzündungszellinfiltrate, sondern eine Zone nicht infiltrierten Bindegewebes vorhanden war (Abbildung 26).

Entzündungszellen apikal des Bereiches der VDI wurden gelegentlich beobachtet. Diese Entzündungszellen breiteten sich entlang der Implantatoberfläche nach apikal aus und bildeten in der Regel keine umschriebenen Infiltrate. Nur in zwei Präparaten (K-7-2, K-21-4) reichten die Entzündungszellen bis in den Bereich des periimplantären Knochens. Der koronale Knochen zeigte hier Zeichen der Resorption (Abbildung 27).

Abbildung 25: K-21-3 (2,5x): Lateral der VDI ist keine dIBG erkennbar. Das apikale Ende des SE ist koronal der VDI lokalisiert. Das bindegewebige Attachment haftet an der Implantatoberfläche.

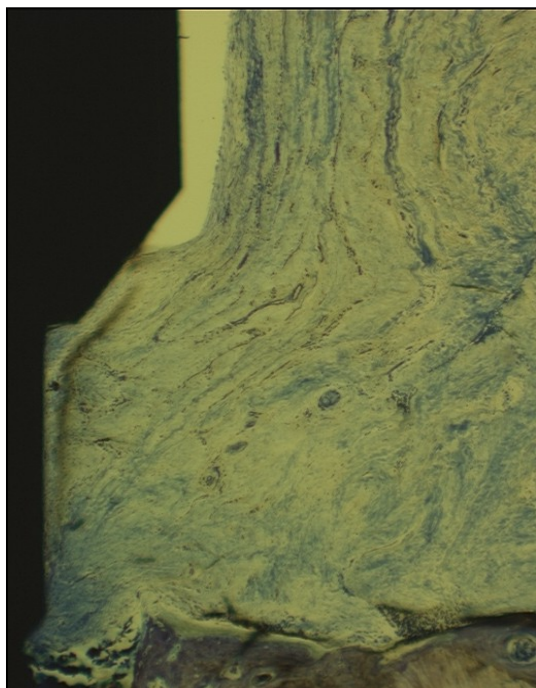


Abbildung 26: K-7-4 (2,5x): Lateral der VDI ist ein mäßig starkes dIBG erkennbar, das sich auch apikal des SE in Richtung Knochen ausbreitet, diesen jedoch nicht erreicht. Die Kollagenfaserauflösung ist deutlich zu erkennen. Lateral des dIBG ist das Bindegewebe nicht fibrotisch verändert.

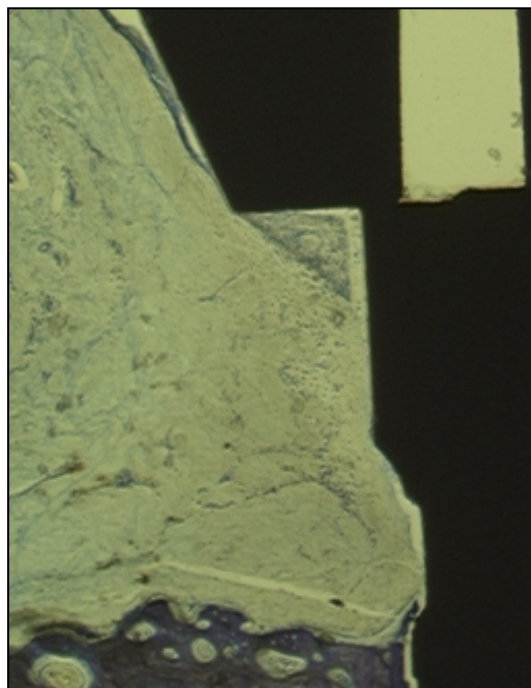
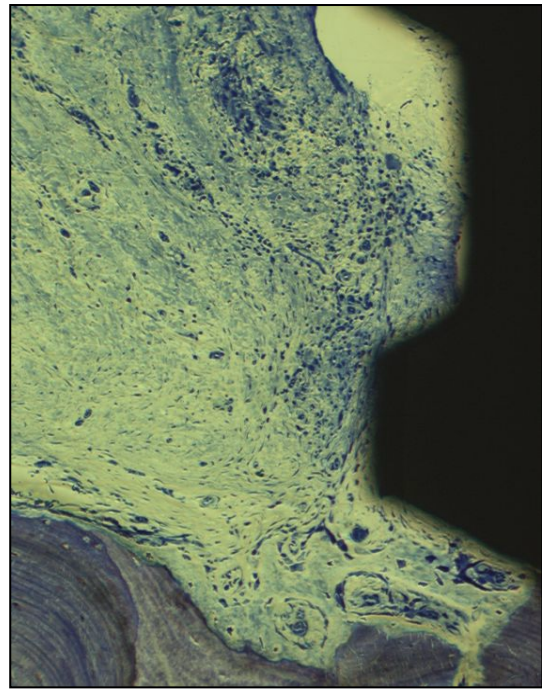


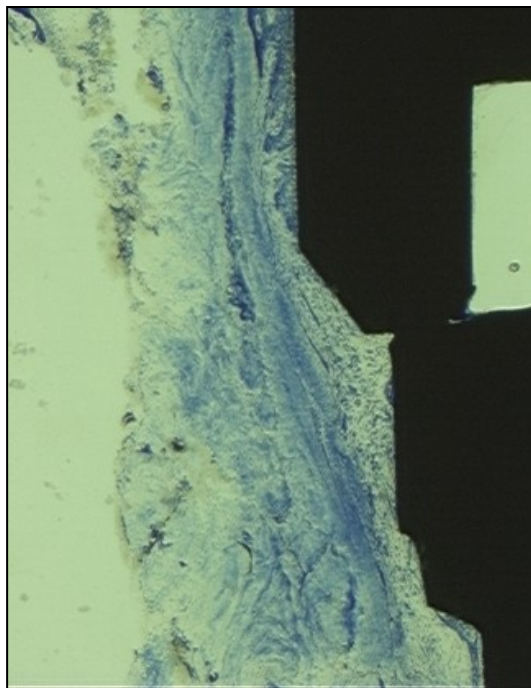
Abbildung 27: K-7-2 (10x): Das entzündliche Infiltrat hat sich bis in Knochennähe ausgebreitet. Im Bereich des koronalen Knochens sind Zeichen der Knochenresorption erkennbar. Das Infiltrat penetriert jedoch nicht den Knochen.



Die entzündlich veränderten Bereiche konnten histologisch in zwei Zonen aufgeteilt werden (Abbildung 28):

- **Innere Zone:** Die innere Zone war unmittelbar lateral und apikal des Epithels gelegen und charakterisiert durch starke Kollagenfaserauflösung, umschriebene Entzündungszellinfiltrate und relativ wenige und kleine Gefäße.
- **Äußere Zone:** Die äußere Zone, die sich lateral und apikal der inneren Zone befand, war durch eine geringere Kollagenfaserauflösung, eine überwiegend diffus im Gewebe verteilte oder perivaskulär angeordnete Entzündungszellen und viele teilweise ektatische Gefäße charakterisiert. In einigen Präparaten war eine starke Fibrosierung mit Hyalinisierung des Bindegewebes zu beobachten. (Anmerkung: bindegewebiges Hyalin erscheint histologisch als eosinophiler, homogener Filz aus Kollagenfasern, die bei chronischer Entzündung stark vernetzt werden.)

Abbildung 28: T-90-1 (10x): Das dIBG ist in diesem Präparat stark ausgeprägt. Die Kollagenfasern sind nahezu vollständig aufgelöst. Lateral des dIBG ist eine deutliche Fibrosierung mit Hyalinisierung des Bindegewebes sichtbar.



Im Bereich von tiefen vertikalen Resorptionsdefekten des periimplantären Knochens war das periimplantäre Bindegewebe meist nicht narbenartig, sondern glich einem lockeren bis mittelfesten Bindegewebe (siehe Abbildung 29, 30 und 31). Die lockere bis mittelfeste Gewebestruktur war charakterisiert durch eine struktur- bzw. kollagenfaserarme, extrazelluläre Matrix mit diffus verteilten Fibroblasten, einzelnen Rundzellen und Gefäßen. Der Anteil der zellulären Strukturen (Rundzellen, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelien) erschien im Vergleich zum narbenartigen Bindegewebe relativ hoch, im Vergleich zu dem entzündlich veränderten Bereich gering. Anhand der Art und der Verteilung der Zellen, der Struktur der extrazellulären Matrix und der Lokalisation dieses Gewebes konnte eine entzündliche Genese ausgeschlossen werden.

Abbildung 29: K-7-3 (10x): Das Bindegewebe innerhalb des vertikalen Knochendefektes hat einen lockeren bis mittelfesten Charakter.

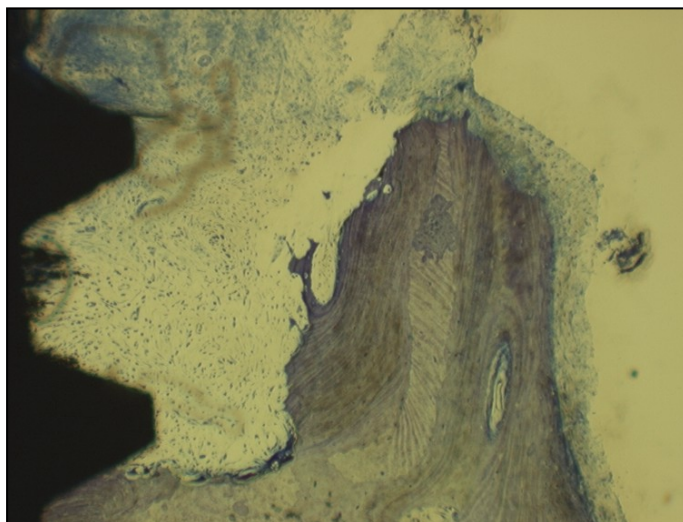


Abbildung 30: K-7-3 (20x): Ausschnitt aus Abbildung 29: Der lockere bis mittelfeste Charakter des Bindegewebes ist gut zu erkennen. Zelltyp und Verteilung der Zellen entsprechen nicht der eines IBG. Am Boden des Defektes sind mehrkernige Osteoklasten erkennbar.

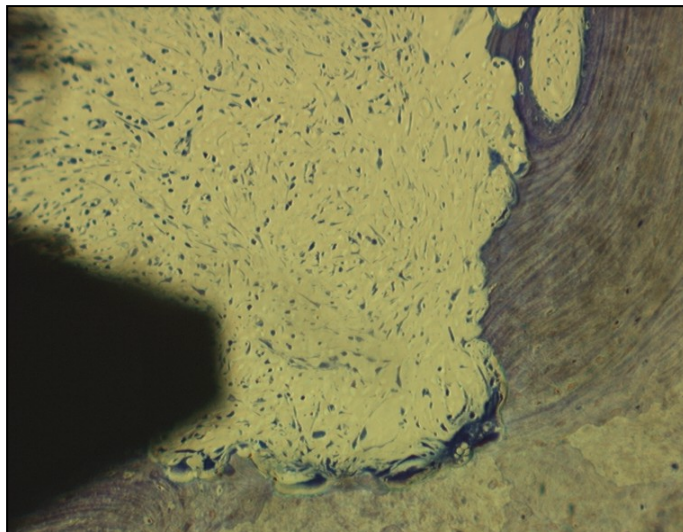
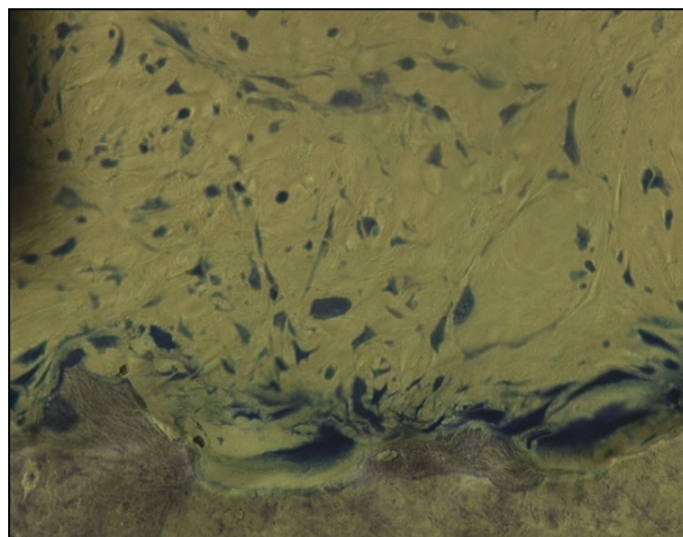


Abbildung 31: K-7-3 (40x): Ausschnitt aus Abbildung 30: Die starke Vergrößerung des Schnittes lässt den kollagenfaser- und strukturarmen Charakter des Bindegewebes gut erkennen. Auffällig ist der hohe Anteil an Fibroblasten. Apikal des linken Osteoklasten sieht man die helle Resorptionszone dieses Zelltypus.



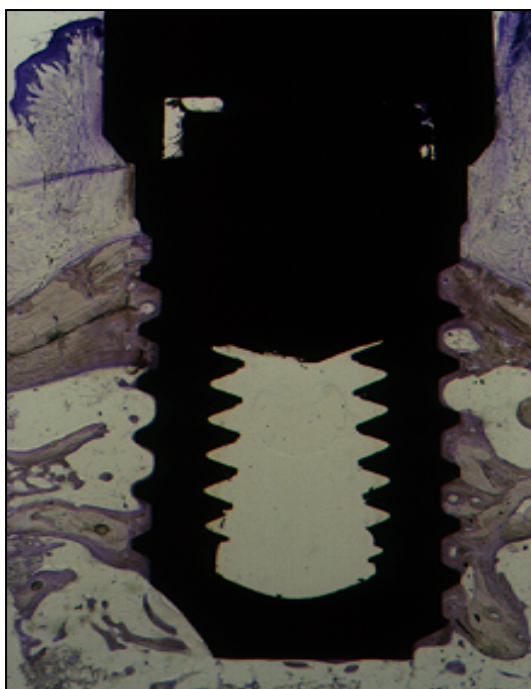
Zusammenfassung: Das periimplantäre Bindegewebe hatte grundsätzlich einen narbenartigen Charakter. Die Kollagenfasern liefen parallel zur Implantatoberfläche. Um alle Implantate der Test- und Kontrollgruppen konnten marginal und/oder lateral der VDI Entzündungszellinfiltrate (plaque-assoziierte und distanzhülsen-assoziierte IBGs) beobachtet werden. Das marginale pIBG war: (i) nicht um alle Implantate vorhanden (auch nicht nach 90 Tagen Plaqueakkumulation), (ii) in den Testgruppen insgesamt jedoch häufiger bzw. stärker als in den Kontrollgruppen vorhanden (83% vs. 38%), (iii) zeigte in den Testgruppen keine deutliche Progredienz über die Untersuchungszeiträume 7, 21 und 90 Tage. Das dIBG war: (i) um alle Explantate der Test- und Kontrollgruppe im Bindegewebe lateral der VDI vorhanden, (ii) in den Testgruppen stärker ausgeprägt als in den Kontrollgruppen, (iii) innerhalb der Test- sowie innerhalb der Kontrollgruppe nach 90 Tagen deutlich stärker ausgeprägt als nach 7

bzw. 21 Tagen. Entzündungszellen deutlich apikal der VDI waren selten. Die entzündlich infiltrierten Bereiche konnten in zwei Zonen eingeteilt werden, die sich vor allem durch die Dichte der Entzündungszellen, den Grad der Kollagenfaserauflösung und das Vorhandensein einer Fibrosierung unterschieden. Im Bereich von schüsselförmigen Knochendefekten befand sich lockeres bis mittelfestes Bindegewebe nicht entzündlicher Genese.

5.1.2. (Patho-) Histologische Übersicht des Hartgewebes

Die auswertbaren Implantate waren alle osseointegriert. Der koronale Implantatbereich lag in der alveolären Kompakta, während der apikale Anteil sich in der Spongiosa befand (Abbildung 32). In Knochenmarksräumen wurden keine Zeichen eines entzündlichen Geschehens beobachtet. Wurde der periimplantäre Knochen während der histologischen Aufbereitung von der Implantatoberfläche artifiziell gelöst, war das Knochenprofil kongruent zur Implantatoberfläche.

Abbildung 32: K-90-4: In der Regel befanden sich der koronale Implantatanteil im Bereich der alveolären Kompakta und der apikale Anteil im Bereich der Spongiosa.



Wie in Kapitel 4.3 beschrieben, wurden die Implantate mit der Schulter bis auf das Niveau des umliegenden Knochens inseriert. Histologisch zeigte sich, dass der erste Knochen-Implantat-Kontakt meist im Bereich des 1. bis 3. Gewindeganges lag (Abbildung 33 und 34). Um alle Implantate war eine gewisse horizontale Knochenresorption eingetreten. 30 – 40% der Implantate zeigten einen zusätzlichen vertikalen Knochenverlust. Die Breite der vertikalen Knochenverluste betrug ca. 1,3 bis 1,4 mm.

Abbildung 33: T-7-3 (2,5x): Der eKIK liegt im Bereich des 1. Gewindeganges.

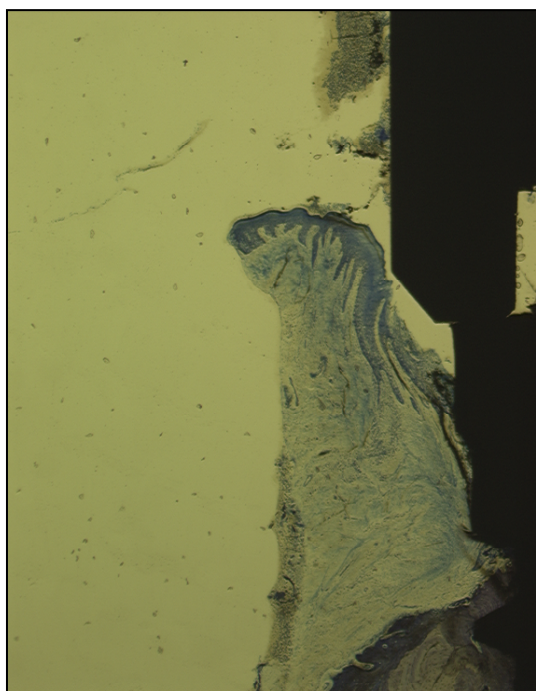
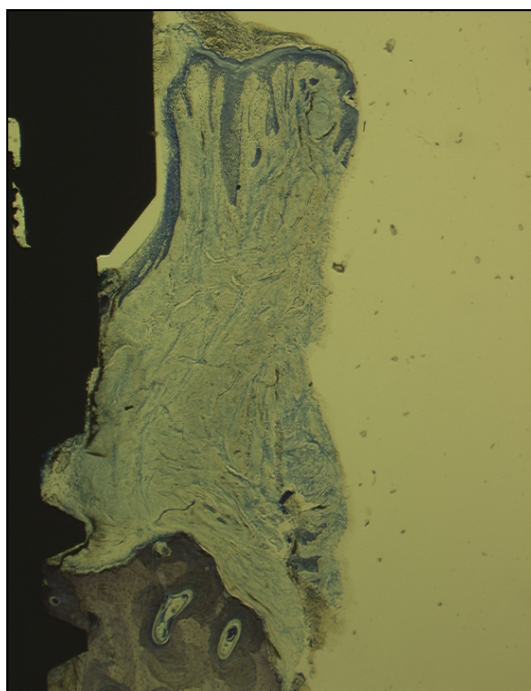


Abbildung 34: T-7-3 (2,5x): Der eKIK der kontralateralen Seite liegt im Bereich des 2. Gewindeganges.



Der ortständige Knochen wurde durch die Toluidinblaufärbung schwach angefärbt. Neu gebildeter Knochen hatte den Charakter von Geflechtknochen und wurde intensiv angefärbt. Knochenneubildung fand im Bereich des gesamten periimplantären Knochens statt. Durch Inkongruenz bei der Implantatinsertion bedingte Spalten zwischen ortständigem Knochen und Implantatoberfläche waren mit lamellärem Knochen gefüllt (Abbildung 35). Zwischen dem ortständigen und neugebildeten Knochen und innerhalb des neugebildeten Knochens konnten Zementlinien (Kittlinien) gefunden werden (Abbildung 36). Implantatbereiche, die in spongiosen, ortständigen Knochen zu liegen kamen, wurden häufig mit einer dünnen Schicht Lamellenknochen bedeckt (Abbildung 36). Knochenremodellierung mit Bildung sekundärer Osteone (cutting-filling-cones) wurde sowohl im Bereich des ortständigen Knochens, als auch im Bereich des neu gebildeten Knochens beobachtet (Abbildung 35 und 40).

Abbildung 35: T-7-3 (10x): Die durch die Implantatbohrung bedingte Inkongruenz zwischen Implantat und periimplantärem Knochen wurde durch neu gebildeten, dunkler gefärbten Knochen aufgefüllt.

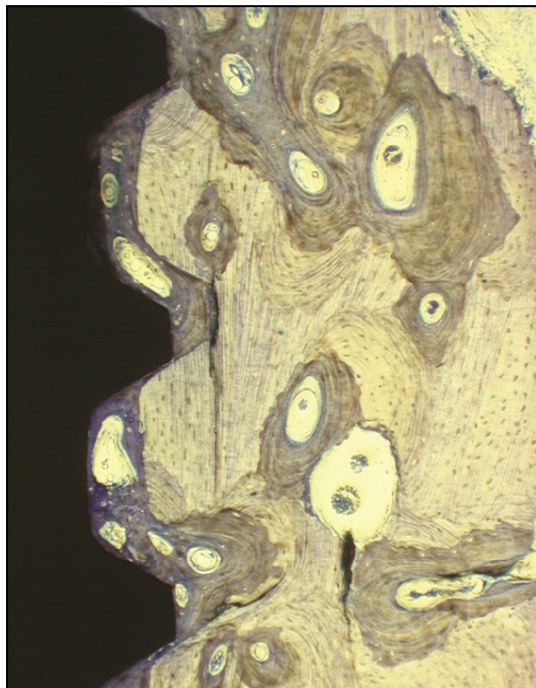
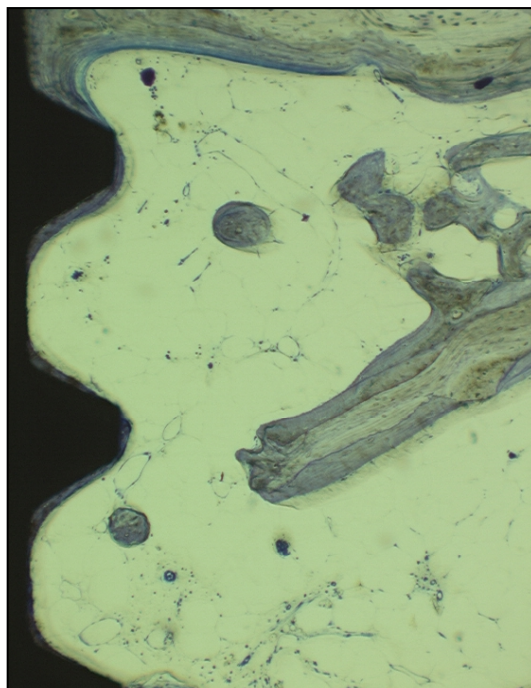


Abbildung 36: K-90-4 (10x): Eine dünne Schicht neu gebildeten Knochens überzieht die Implantatoberfläche im Bereich des spongiösen Alveolarknochens. Der zentral gelegene Knochenstrabekel zeigt deutliche Zementlinien zwischen den älteren, hell gefärbten und den neueren, dunkler gefärbten Knochenanteilen.



Knochenresorption konnte vor allem im Bereich des krestalen Knochens beobachtet werden. Der Knochenabbau erfolgte durch ein- oder mehrkernige Zellen (Osteoklasten). Die resorbierten Areale wurden durch Bindegewebe ersetzt. Es konnten verschiedene morphologische Formen des Knochenabbaus unterschieden werden (Lautenbach 1991): 1. glatte Resorption durch einkernige Zellen (siehe Abbildung 37 und 38), 2. perforierende Resorption durch einkernige Zellen der Havers` Systeme mit Aushöhlung der Knochenstruktur bis zum vollständigen bindegewebigen Ersatz (Abbildung 39), 3. lakunäre Resorption durch mehrkernige Riesenzellen in Bereichen starker resorptiver Aktivität (Abbildung 40 und 41). Die Zeichen für aktive Knochenresorption waren in den Gruppen T-90 und K-90 im Gegensatz zu den Gruppen T-7, T-21, K-7 und K-21 weniger stark ausgeprägt.

Abbildung 37: T-7-1 (20x): Glatte Resorption durch einkernige Zellen. Unmittelbar koronal der Resorptionsfront ist ein Bereich relativ lockeren Bindegewebes zu sehen. Weiter koronal befindet sich für periimplantäres Gewebe typisches, narbenartiges Bindegewebe.

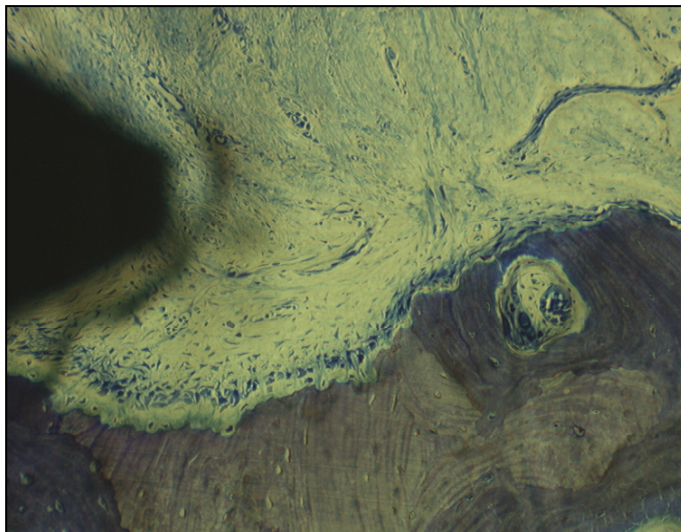


Abbildung 38: T-7-2 (100f): Auflösung des lamellären, ortständigen Knochens durch einkernige Zellen.

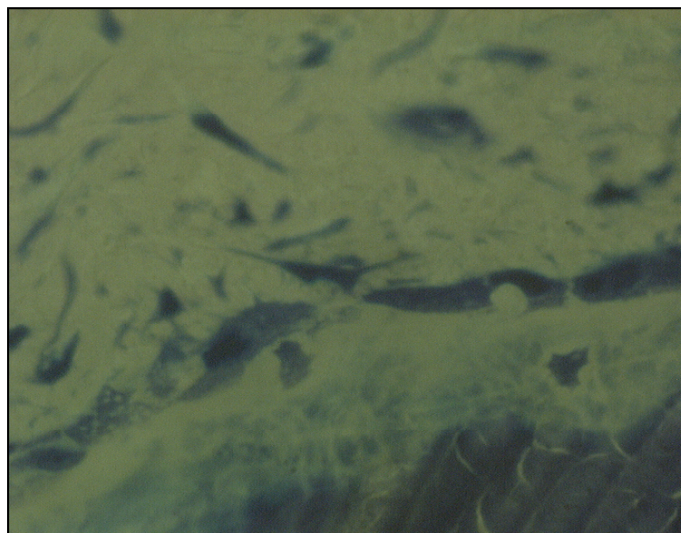


Abbildung 39: K-7-1 (20x): Perforierende Resorption des periimplantären Alveolarknochens. Um die innerhalb der Knochen trabekel lokalisierten Osteozyten sind helle Vorhöfe zu erkennen, die die Beteiligung dieser Zellen an den Knochenumbauvorgängen zeigten. Der resorbierte Knochen wurde nicht direkt in narbenartiges Bindegewebe, sondern in relativ lockeres Bindegewebe umgebaut.

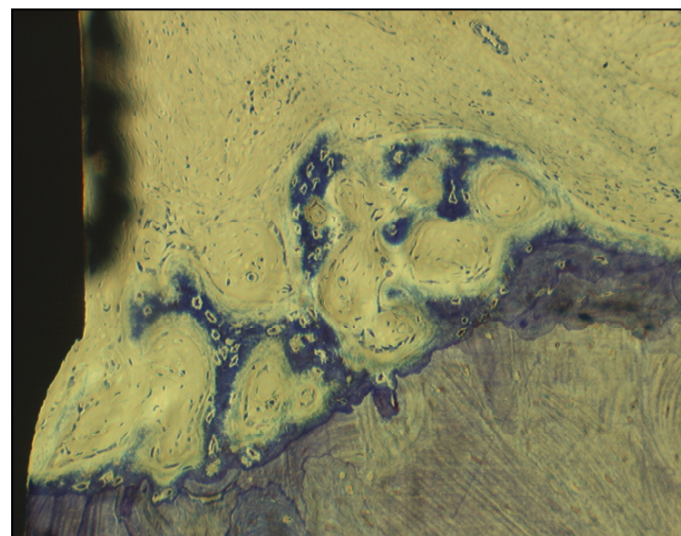


Abbildung 40: T-7-1 (20x): Osteoklasten in Howship'schen Lakunen resorbieren dunklen, re-modellierten Knochen. Das apikale Ende des SE endet unmittelbar koronal des periimplantären Knochen. Im Bereich der Schraubenwindung ist ein Osteoklast sichtbar, der den neugebildeten Lamellenknochen remodelliert (cutting-cone).

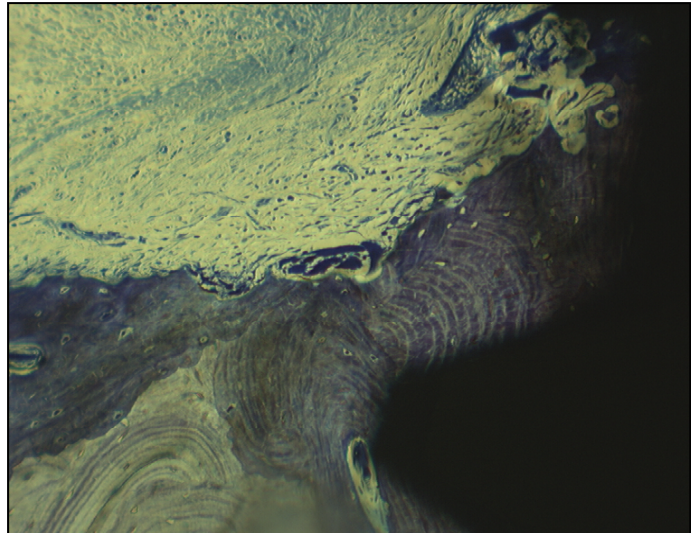
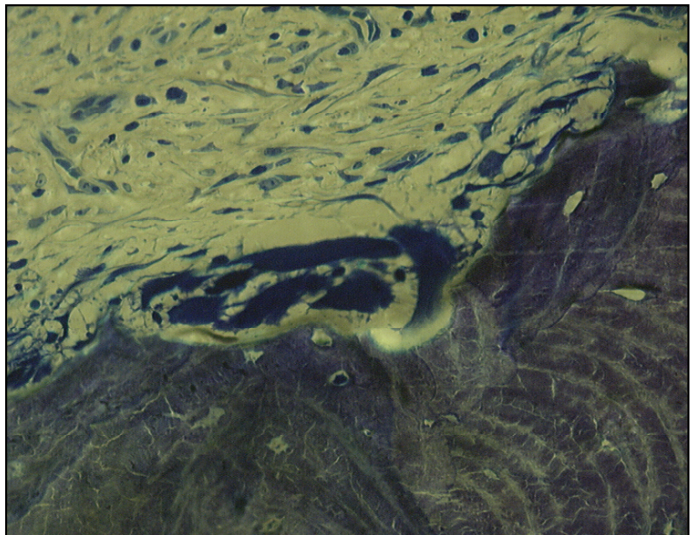


Abbildung 41: T-7-1 (40x): Ausschnitt aus Abbildung 40: Mehrkernige Osteoklasten mit heller Resorptions-zone, in die über Mikrovilli osteo-lytische Substanzen abgegeben werden. Das angrenzende Bindegewebe ist reich an Fibroblasten.



Zusammenfassend soll festgehalten werden, dass es um alle Implantate im kompakten und spongiösen Knochen zu einer intensiven Knochenneubildung entlang der Osseotite®-Oberfläche kam. In allen Präparaten wurde intensives Knochenremodelling beobachtet. Ausgehend von der VDI wurde der krestale Knochen bis zum 1. bis maximal 3. Gewindegang resorbiert. Die Zeichen für Knochenresorption nahmen über den Untersuchungszeitraum ab.

5.2. Resultate der histometrischen Analyse der periimplantären Weichgewebe

Die Resultate der histometrischen Messungen sind in Tabelle 3 und in den Diagrammen 1 bis 5 wiedergegeben. Weder innerhalb der Test- oder Kontrollgruppen, noch zwischen den Test- und Kontrollgruppen zeigten sich signifikante Veränderungen der verschiedenen histometrischen Messungen. Die Höhe des implantomukosalen Komplexes (PM-eKIK) betrug durchschnittlich 2,9 mm, die des epithelialen Attachments mit Sulkus (PM-aSE) durchschnittlich 2,2 mm und die des bindegewebigen Attachments (aSE-eKIK) durchschnittlich 0,8 mm. Der Abstand der Implantatschulter vom ersten Knochen-Implantat-Kontakt (VDI-eKIK) betrug durchschnittlich 1,8 mm, der vom apikalen Ende des SE (VDI-aSE) durchschnittlich 1,0 mm und der vom periimplantären Margo mukosae (PM-VDI) durchschnittlich 1,1 mm.

Tabelle 3: Resultate der histometrische Analyse der periimplantären Weichgewebe von Test- und Kontrollgruppe: periimplantärer Margo mukosae (PM), apikales Ende des Saumepithels (aSE), Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI), erster Knochen-Implantat-Kontakt (eKIK), n = Anzahl der Biopsien, Mittelwerte \pm Standardabweichung in (mm).

Variablen	Mittelwert	Testgruppen (ohne Plaquekontrolle)			Kontrollgruppen (mit Plaquekontrolle)		
		T-7 (n = 1)	T-21 (n = 2)	T-90 (n = 3)	K-7 (n = 3)	K-21 (n = 2)	K-90 (n = 3)
PM-eKIK	2,9	2,46 \pm 0,00	2,75 \pm 0,15	3,53 \pm 0,44	2,73 \pm 0,84	2,99 \pm 0,17	2,98 \pm 0,86
PM-aSE	2,2	2,14 \pm 0,00	1,79 \pm 0,44	2,88 \pm 0,74	2,03 \pm 0,78	1,94 \pm 0,25	2,22 \pm 0,91
aSE-eKIK	0,8	0,32 \pm 0,00	0,96 \pm 0,60	0,65 \pm 0,31	0,70 \pm 0,26	1,06 \pm 0,43	0,85 \pm 0,42
VDI-eKIK	1,8	1,42 \pm 0,00	2,52 \pm 0,16	1,77 \pm 0,45	1,77 \pm 0,89	2,03 \pm 0,64	1,15 \pm 0,43
VDI-aSE	1	1,10 \pm 0,00	1,56 \pm 0,43	1,12 \pm 0,22	1,07 \pm 0,82	0,98 \pm 1,06	0,33 \pm 0,82
PM-VDI	1,1	1,04 \pm 0,00	0,23 \pm 0,01	1,76 \pm 0,89	0,96 \pm 0,05	0,96 \pm 0,81	1,83 \pm 1,19

Diagramm 1: Dimension des implantomukosalen Komplexes (PM-eKIK, Gesamthöhe des peri-implantären Weichgewebes): Zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Testgruppen konnte eine nicht signifikante Zunahme dieses Wertes beobachtet werden, während in der Kontrollgruppe keine wesentlichen Änderungen zu verzeichnen waren. Die durchschnittliche Höhe des implantomukosalen Komplexes war 2,9 mm.

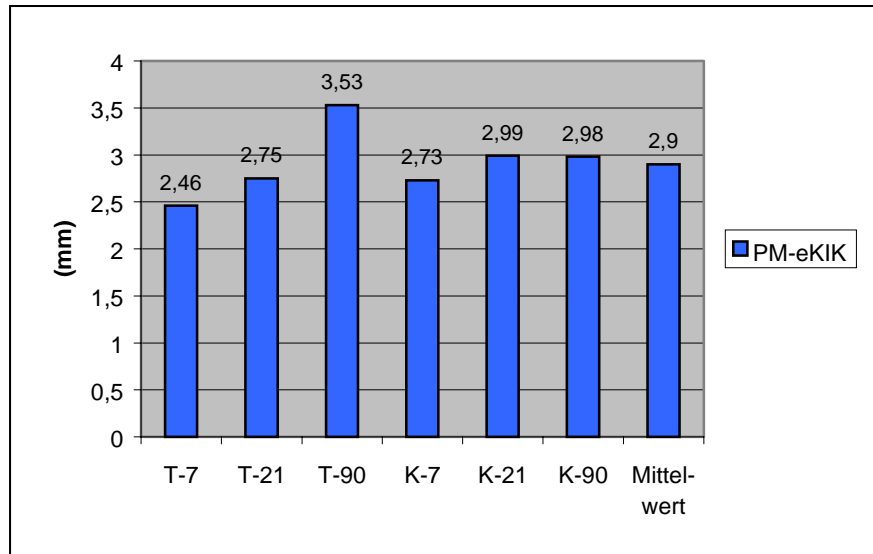


Diagramm 2: Dimensionen der Komponenten des implantomukosalen Komplexes (PM-eKIK = 100%) bestehend aus Sulkus + epitheliales Attachment und bindegewebiges Attachment (Werte in mm): Die Höhe des Sulkus + epitheliales Attachments betrug durchschnittlich 2,2 mm, die des bindegewebigen Attachments durchschnittlich 0,8 mm.

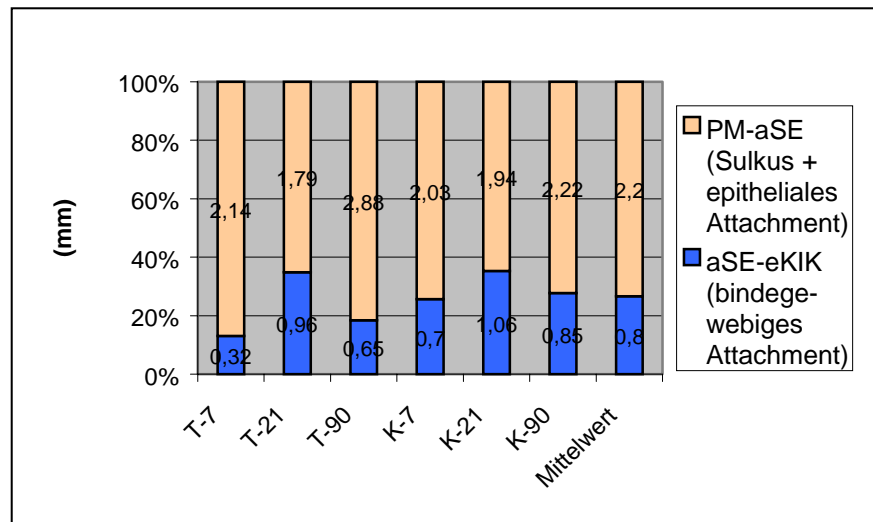


Diagramm 3: Die Größe des krestalen Knochenverlustes (VDI-eKIK) belief sich durchschnittlich auf 1,8 mm.

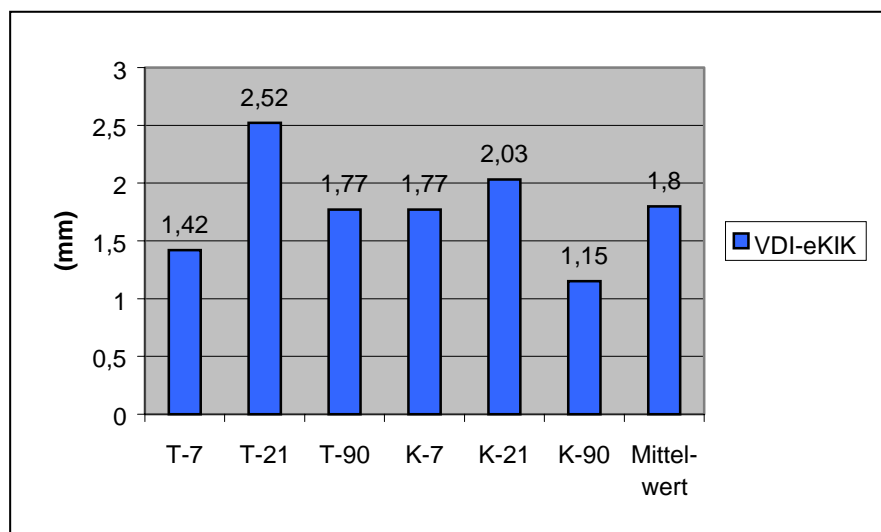


Diagramm 4: Die histometrische Auswertung zeigte, dass in allen Untersuchungsgruppen das SE durchschnittlich 1 mm über die VDI migriert ist. Die pathohistologische Auswertung ergab, dass um einzelne Implantate das apikale Ende des SE (aSE) koronal der VDI oder direkt am Knochen lokalisiert war (vgl. Kapitel 5.1.1).

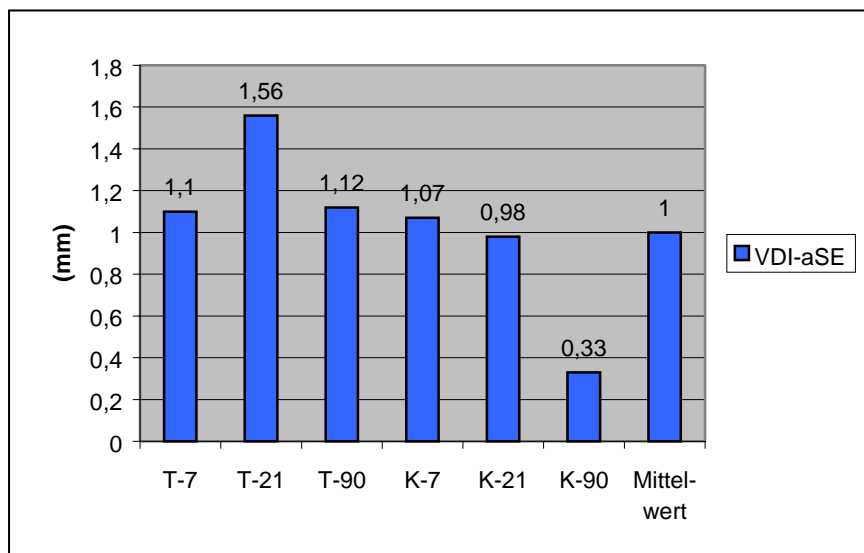
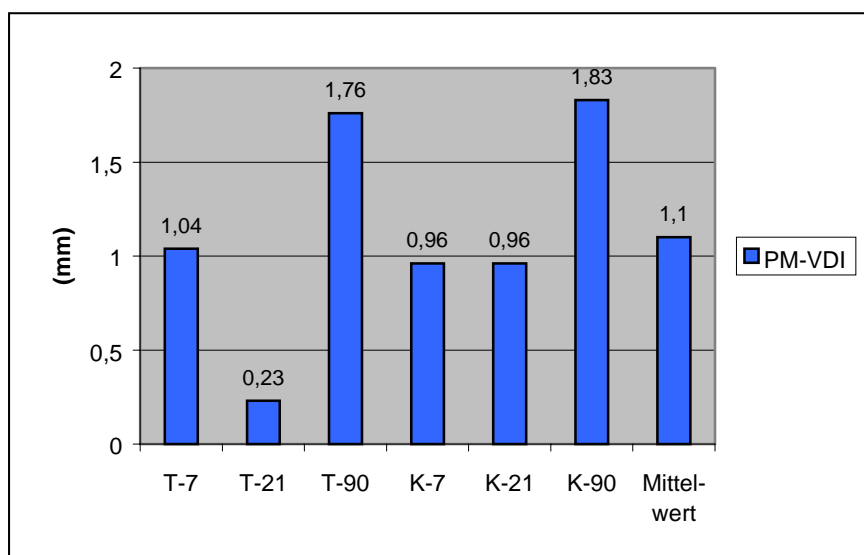


Diagramm 5: Der periimplantäre Margo mukosae (PM) war durchschnittlich 1,1 mm koronal der VDI lokalisiert.



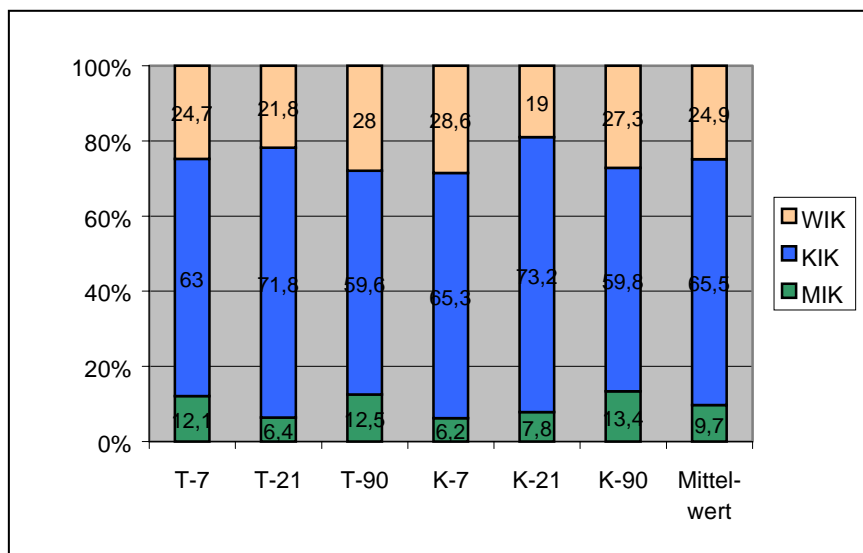
5.3. Resultate der histomorphometrischen Analyse der gesamten Implantatoberfläche von VDI bis VDI

Die Resultate der histomorphometrischen Analyse der gesamten Implantatoberfläche sind in Tabelle 4 und Diagramm 6 wiedergegeben. Die Werte des Weichgewebe-Implantat-Kontaktes (WIK), des Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) und des (Knochen-) Markraum-Implantat-Kontaktes (MIK) wurden von Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI) bukkal zur VDI lingual gemessen. Weder innerhalb der Test- oder Kontrollgruppe über die Zeit, noch zwischen der Test- und Kontrollgruppe zu einem Zeitpunkt zeigten sich signifikante Zu- oder Abnahmen der prozentualen Anlagerung der verschiedenen periimplantären Weich- und Hartgewebe. Das periimplantäre Weichgewebe (WIK) nahm durchschnittlich 24,9%, der periimplantäre Knochen (KIK) 65,5% und der periimplantäre Markraum 9,7% der Implantatoberfläche ab Implantatschulter ein.

Tabelle 4: Resultate der histomorphometrische Analyse der gesamten Implantatoberfläche nach 7, 21 und 90 Tagen von Test- und Kontrollgruppe: Ermittelt wurden die prozentualen Anteile an Weichgewebe-Implantat-Kontakt (WIK), an Knochen-Implantat-Kontakt (KIK) und an Markraum-Implantat-Kontakt (MIK) von der Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI) bukkal VDI lingual. Mittelwerte \pm Standardabweichung in (%), n = Anzahl der auswertbaren Explantate.

Variablen	Mittelwert	Testgruppen (ohne Plaquekontrolle)			Kontrollgruppen (mit Plaquekontrolle)		
		T-7 (n = 1)	T-21 (n = 2)	T-90 (n = 3)	K-7 (n = 3)	K-21 (n = 2)	K-90 (n = 3)
WIK	24,9	24,7 \pm 7,8	21,8 \pm 4,6	28,0 \pm 5,5	28,6 \pm 11,7	19,0 \pm 19,2	27,3 \pm 21,0
KIK	65,5	63,0 \pm 4,5	71,8 \pm 7,3	59,6 \pm 1,9	65,3 \pm 11,3	73,2 \pm 15,4	59,8 \pm 18,5
MIK	9,7	12,1 \pm 6,1	6,4 \pm 2,7	12,5 \pm 5,8	6,2 \pm 3,3	7,8 \pm 5,1	13,4 \pm 10,7

Diagramm 6: Resultate der histomorphometrischen Analyse der Implantatoberfläche: Den größten Teil des Implantat-Kontaktes nahm der Knochen (65,5%) ein, gefolgt vom Weichgewebe (24,9%) und dem Markraum (9,7%).



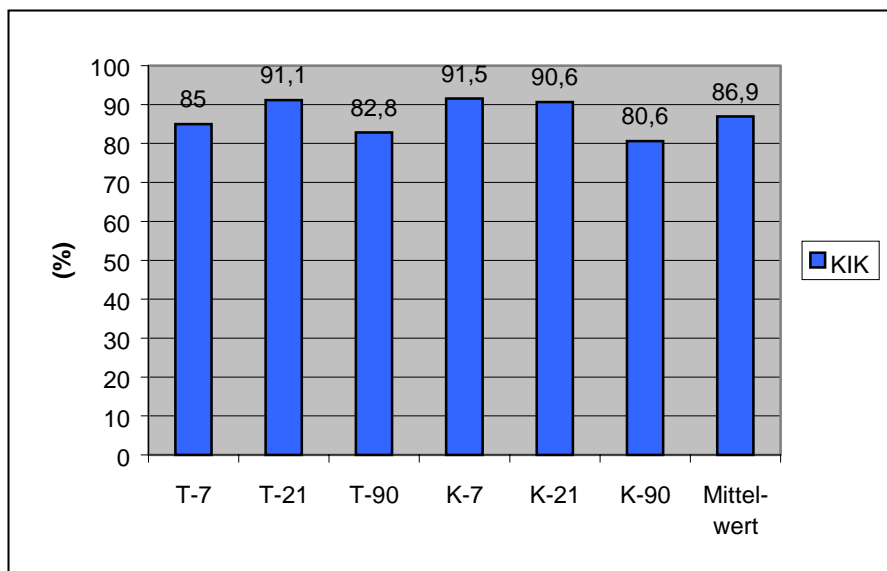
5.4. Resultate der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration vom ersten Knochen-Implantat-Kontakt (eKIK) bukkal zum eKIK lingual

Die Resultate der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration vom ersten Knochen-Implantat-Kontakt (eKIK) bukkal zum eKIK lingual sind in Tabelle 5 und Diagramm 7 wiedergegeben. Weder innerhalb der Test- oder Kontrollgruppe, noch zwischen Test- und Kontrollgruppe zeigten sich eine signifikante Zu- oder Abnahme der prozentualen Anlagerung des periimplantären Knochens. Der Knochen-Implantat-Kontakt (KIK) vom eKIK bukkal zum eKIK lingual belief sich durchschnittlich auf 86,9%.

Tabelle 5: Resultate der histomorphometrische Analyse der Osseointegration: Ermittelt wurde der prozentuale Anteil an Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) vom ersten KIK (bukkal) zum ersten KIK (lingual) in (%). Die fehlenden Prozentwerte auf 100% repräsentieren den Knochen-Markraum-Kontakt. Mittelwerte \pm Standardabweichung in (%), n = Anzahl der auswertbaren Explantate.

Variablen	Mittelwert	Testgruppen (ohne Plaquekontrolle)			Kontrollgruppen (mit Plaquekontrolle)		
		T-7 (n = 1)	T-21 (n = 2)	T-90 (n = 3)	K-7 (n = 3)	K-21 (n = 2)	K-90 (n = 3)
KIK	86,9	85,0 \pm 7,6	91,1 \pm 4,8	82,8 \pm 6,7	91,5 \pm 3,9	90,6 \pm 4,4	80,6 \pm 11,0

Diagramm 7: Resultate der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration vom eKIK bukkal zum eKIK lingual: Der Knochen-Implantat-Kontakt (KIK) belief sich durchschnittlich auf 86,9%.



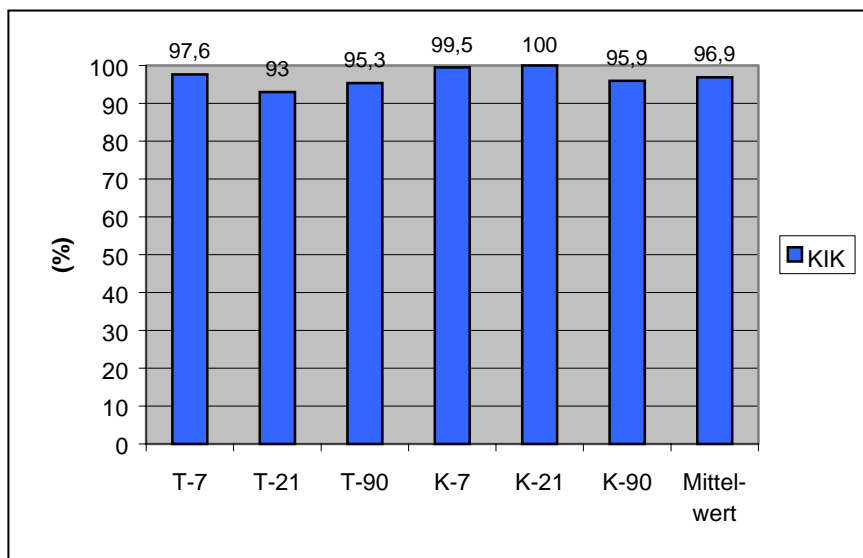
5.5. Resultate der histomorphometrische Analyse der Osseointegration der besten zwei Schraubenwindungen

Die Resultate der histomorphometrische Analyse der Osseointegration der besten zwei Schraubenwindungen (Knochen-Implantat-Kontakt) sind in Tabelle 6 und Diagramm 8 wiedergegeben. Weder innerhalb der Test- oder Kontrollgruppe über die Zeit, noch zwischen Test- und Kontrollgruppe zu einem Zeitpunkt zeigten sich signifikante Zu- oder Abnahmen des prozentualen Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) der besten zwei Schraubenwindungen. Der durchschnittliche KIK der besten zwei Schraubenwindungen betrug durchschnittlich 96,9%.

Tabelle 6: Histomorphometrische Analyse der Osseointegration der besten zwei Schraubenwindungen: Gemessen wurde derjenige Abschnitt der Implantatoberfläche mit dem höchsten prozentualen Anteil an Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) in %. Die fehlenden Prozentwerte auf 100% repräsentieren den Knochen-Markraum-Kontakt. Mittelwerte \pm Standardabweichung in (%), n = Anzahl der auswertbaren Explantate.

Variablen	Mittelwert	Testgruppen (ohne Plaquekontrolle)			Kontrollgruppen (mit Plaquekontrolle)		
		T-7 (n = 1)	T-21 (n = 2)	T-90 (n = 3)	K-7 (n = 3)	K-21 (n = 2)	K-90 (n = 3)
KIK	96,9	97,6 \pm 2,3	93,0 \pm 2,5	95,3 \pm 3,8	99,5 \pm 0,9	100,0 \pm 0	95,9 \pm 4,4

Diagramm 8: Resultate der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration der besten zwei Schraubenwindungen. Der durchschnittliche Knochen-Implantat-Kontakt (KIK) der besten zwei Schraubenwindungen betrug 96,9%.



6. Diskussion

6.1. Diskussion der Methode

Es wurde ein einfach-blinder Studienaufbau gewählt. Dem Untersucher war bei der Auswertung der histologischen Präparate nicht bekannt, zu welcher Gruppe (Test, Kontrolle) das Implantat gehörte. Erst nach Abschluss der mikroskopischen Analysen wurden die Präparate zum Zweck der statistischen Auswertung der Test- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Dadurch konnten Beurteilungsfehler ausgeschlossen werden. Die Art der Biopsieentnahme (Blockresektion in Tierstudien versus Trepanbohrung in Humanstudien), die Art der untersuchten Spezies (Tier- vs. Humanstudie) sowie die Effektivität der Plaquekontrolle (professionelle Implantatreinigung in Tierstudien vs. Reinigung der Implantate durch Probanden) beeinflussen die Auswertbarkeit bzw. die Ergebnisse histologischer Studien.

6.1.1. Entnahme der Implantate mit dem Trepanbohrer

Die Gewinnung von humanen Biopsien mit dentalen Implantaten ist an einige Besonderheiten geknüpft. Bei der Durchführung von Tierstudien werden die Tiere meist getötet und die zu untersuchenden Implantate mit den sie tragenden Kiefern als Blockbiopsie gewonnen. Dies gewährleistet den vollständigen Erhalt der periimplantären Hart- und Weichgewebe. In histologischen Studien mit humanen Explantaten müssen die Explantate mit einem Trepanbohrer gewonnen werden. Aus medizinischen und ethischen Gründen wurde versucht, den präparationsbedingten Gewebedefekt im Kiefer der Probanden so gering wie möglich zu halten. Daher wurde die Größe des Trepanbohrers so klein wie möglich gewählt (Implantatdurchmesser: 3.75 mm, Innendurchmesser des Trepanbohrers: 6 mm). Vor Trepanation wurde das periimplantäre Weichgewebe mit einer Rundstanze (Durchmesser 6 mm) ausgestanzt. Trotz dieser Trennung vom umliegenden Gewebe kam es dazu, dass sich das Weichgewebe in den Zähnen des Trepanbohrers verfang und zerstört wurde. Trotz Führungshilfe auf dem Implantat war es nicht immer möglich, den Trepanbohrer parallel zur Implantatoberfläche zu führen. Kleine Richtungsabweichungen führten dazu, dass der Bohrer sich im Implantatgewinde festfraß und das Implantat herausbrach. Zusätzlich konnte mit dem Trepanbohrer nur der Knochen lateral, aber nicht apikal des Implantates vom ortständigen Knochen getrennt werden. Durch vorsichtiges Hebeln musste das Implantat vom ortständigen

Knochen gelöst werden. Kurze Implantatlängen begünstigten hierbei ein Herausbrechen des Implantates aus dem Knochen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Gewinnung humaner Explantate mit dem Trepanbohrer aus dem Unterkieferseitenzahn als sehr schwierig gestaltete. Im Gegensatz zu Blockbiopsien bei Tierstudien konnte das periimplantäre Hart- und Weichgewebe häufig nicht vollständig erhalten werden.

6.1.2. Histologische Aufbereitung

Die histologische Aufbereitung der Explantate erfolgte nach der Trenn-Dünnschliff-Technik (*Donath & Breuer 1982*). Diese Methode erlaubt die Herstellung von nicht entkalkten Präparaten. Dies ermöglicht, Implantate in direktem Kontakt zum Hart- und Weichgewebe darzustellen.

Ein Nachteil ist die relativ große Dicke der Präparate (50 – 80 μm , im Vergleich: EPON-Schnitte < 5 μm). Die Schichtdicke histologischer Präparate beeinflusst die Genauigkeit histometrischer und histomorphometrischer Messungen erheblich (*Johansson & Morberg 1995*). Bei zunehmender Schichtstärke der Präparate wird der bestimmbarer Knochen-Implantat-Kontakt vergrößert. Dabei ist schon ein Unterschied zwischen Präparaten von 30 und 50 μm statistisch signifikant.

Aufgrund dieses Vorgehens war eine morphometrische Auswertung der periimplantären Weichgewebe bezüglich der Dichte an Fibroblasten, vaskulären Strukturen, Entzündungszellen, Kollagenfasern und Residualmatrix nicht möglich. Für eine detaillierte morphometrische Analyse sollten nach *Berglundh et al. (1991)* die Schnitte dünner als 1 μm sein und elektronenmikroskopisch ausgewertet werden.

6.1.3. Vergleichbarkeit tierexperimenteller und humaner (patho-) histologischer Studien

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Resultaten zahlreicher Tierstudien vergleichen zu können, stellt sich die Frage, wie stark die periimplantären Weich- und Hartgewebe verschiedener Tierspezies mit denen von Menschen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen übereinstimmen.

Für den Bereich des periimplantären Hartgewebes kann als gesichert angesehen werden, dass im lichtmikroskopischen und ultrastrukturellen Bereich und unter physiologischen

Bedingungen keine größeren Unterschiede zwischen Tieren und Menschen zu erwarten sind. Sowohl in zahlreichen Tierstudien (*Schroeder et al. 1981; Brånemark et al. 1985; Albrektsson & Albrektsson 1987; Listgarten et al. 1992*) wie auch in etlichen Humanstudien (*Albrektsson et al. 1981; Hansson et al. 1983; Sennerby et al. 1991; Ledermann et al. 1998; Piattelli et al. 1998*) konnte ein direkter Knochen-Implantat-Kontakt nachgewiesen werden. Eine Vergleichbarkeit des Implantat-Mukosa-Kontaktes des Menschen mit dem verschiedener Tierspezies ist fraglich, da die korrespondierenden Strukturen des marginalen Parodonts nicht identisch sind (*Page & Schroeder 1982*). Aus dem Vergleich von wissenschaftlichen Studien zur Entstehung der Parodontitis von Menschen und verschiedenen Tierspezies ist bekannt, dass Erkenntnisse aus Tierstudien nur eingeschränkt auf den Menschen übertragen werden können (*Page & Schroeder 1982*). Die morphologischen Ereignisse der Gingivitis und Parodontitis – und wahrscheinlich auch der periimplantären Mukositis und Periimplantitis – unterscheiden sich von Spezies zu Spezies. *Page & Schroeder (1982)* führen dafür folgende Gründe an: 1. die Art der infizierenden Bakterien, 2. die Art der Ernährung (über ihren Einfluss auf die mikrobiellen Wachstumsraten), 3. die Größe und die Konstruktion des Parodonts, 4. der Radius der Effektivität mikrobieller Plaque bezüglich der Induktion einer pathologischen Wirtsantwort, 5. die Stärke der entzündlichen Wirtsantwort und die Größe, Lokalisation und Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates, 6. die Frequenz und Dauer der epithelialen Ulzeration und 7. die Lebensspanne, genetische Faktoren und tägliche Gewohnheiten des Wirtes. Diese Faktoren müssen folglich bei der Interpretation der Ergebnisse aus Tierstudien berücksichtigt werden.

Vor allem Hunde wurden für implantologische Studien herangezogen. Um mögliche Unterschiede der Pathogenese periimplantärer Erkrankungen von Hunden und Menschen besser interpretieren zu können, sollen Erkenntnisse der Vergleichbarkeit von Gingivitis bzw. Parodontitis zwischen Hunden und Menschen kurz aufgeführt werden:

- Bei gesunden Hunden sind unter normalen Lebensbedingungen spontan auftretende Parodontitiden sehr selten (*Page & Schroeder 1982*). Hunde, die in großen Kolonien oder als Haustiere gehalten werden und eine für Menschen typische oder kommerzielle Hundediät erhalten, entwickeln spontan eine Gingivitis und Parodontitis (*Hamp & Lindberg 1977; Page & Schroeder 1981; Hull et al. 1984*). Prävalenz und Ausmaß der Parodontitis variieren deutlich zwischen und innerhalb verschiedener Kolonien und innerhalb verschiedener Züchtungen. Die Merkmale einer beginnenden Gingivitis unterscheiden sich zwischen juvenilen und erwachsenen Beaglehunden

bezüglich Zeit, Ablauf und Ausmaß (*Matsson & Attstrom 1979b, 1979a*). Diese Aspekte wie Keimfreiheit, spezifische Ernährung, Alter der Versuchstiere oder andere Besonderheiten der Zucht, die auf das parodontale Gewebe einwirken können, finden in vielen Studien weder Berücksichtigung noch Erwähnung.

- Bei Entzündung der marginalen Gingiva befindet sich beim Hund das initiale Entzündungszellenfiltrat lateral des Saumepithels im koronalsten Teil des Bindegewebes. Beim Menschen ist das initiale Infiltrat über den Sulkusboden hinaus weiter nach apikal extendiert (*Lindhe et al. 1974; Lindhe & Rylander 1975; Schroeder & Lindhe 1975*). Wenn man diese Befunde des parodontalen Weichgewebes auf das periimplantäre Weichgewebe überträgt, so könnte dies folgende Diskrepanz erklären: Bei Hunden konnte nach 9 Monaten Plaqueakkumulation zwischen einem marginalen, plaque-assoziierten infiltrierten Bindegewebe (pIBG) und einem distanzhülsen-assoziierten infiltrierten Bindegewebe (dIBG) in der Regel eine Zone nicht infiltrierten Bindegewebes beschrieben werden, weil die Infiltrate sich lokalisiert darstellen (*Ericsson et al. 1995*). In der vorliegenden humanhistologischen Untersuchung hingegen extendierte das pIBG nach bis zu 3 Monaten Plaqueakkumulation so stark, dass es in der Regel in das dIBG übergang. Scheinbar trifft dasselbe Phänomen für die periimplantäre Mukosa zu, was bereits für das Parodont beobachtet wurde, nämlich, dass die Entzündungsreaktionen beim Menschen stärker ausgeprägt sind als beim Hund.
- Ein Charakteristikum der chronischen Entzündungsreaktion beim Menschen stellt die Fibrosierung und Vernarbung im lateralen Bereich des parodontalen Bindegewebes dar (*Page & Schroeder 1976*). Eine Fibrosierung des Bindegewebes wurde dagegen beim Hund nicht beschrieben (*Page & Schroeder 1982*). Nach Kenntnis des Autors gab es in keiner implantologischen Tierstudie einen Hinweis auf eine solche Fibrosierung des periimplantären Bindegewebes. In der vorliegenden Untersuchung konnten bei Präparaten mit deutlicher Entzündung in Analogie zum Parodont eine Fibrosierung äußerer Bindegewebszonen festgestellt werden.

Zusammenfassung: Vorhandene wissenschaftliche Daten lassen vermuten, dass unterschiedliche entzündliche Reaktionsformen auf Plaque zwischen Hunden und Menschen bestehen und somit eine Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten (Hund) auf den Menschen nicht problemlos sein dürfte.

6.1.4. Reinigung der Implantate durch die Probanden

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden motiviert und instruiert, nach einer postoperativen zweiwöchigen Phase der chemischen Plaquekontrolle die Implantate durch mechanische Belagsentfernung zu reinigen. Bei der Beurteilung und Diskussion der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu Tierstudien (i.d.R. histologische Entzündungsfreiheit bei regelmäßiger Plaquekontrolle) keine professionelle Reinigung der Implantate durchgeführt wurde. Die in dieser Studie beobachtete histologische Entzündung in den Kontrollgruppen könnte zum einen auf eine nicht optimale mechanische Implantatreinigung durch den Probanden (mangelnde Geschicklichkeit, schlechte Compliance, versehentliche Reinigung des Testimplantates) zurückzuführen sein. Zum anderen wurde in parodontologischen Tierstudien (*Listgarten & Ellegaard 1972; Schroeder et al. 1973; Berglundh et al. 1989*) und Humanstudien (*Payne et al. 1975*) eine Diskrepanz zwischen klinischem Befund (Entzündungsfreiheit unter Plaquekontrolle) und histologischem Befund (leichte Entzündungszeichen) beschrieben.

Eine versehentliche Reinigung von Testimplantaten könnte folgende Ergebnisse erklären:

- Bei T-90-4 und K-90-4 war die Entzündung im Bereich des Margo mukosae um das Kontrollimplantat deutlich stärker ausgeprägt als um das Testimplantat.
- Bei T-90-1 etablierte sich nach 90 Tagen kein entzündliches Infiltrat im Bereich des Margo mukosae.

Zusammenfassung: Die Reinigung der Implantate durch die Probanden könnte die teilweise starken Abweichungen einzelner pathohistologischer Befunde dieser Untersuchung erklären.

6.2. Diskussion der Resultate der allgemeinen (patho-) histologischen Analyse

6.2.1. Diskussion der Morphologie des Epithels

Bei den Präparaten der vorliegenden Untersuchung wurde die periimplantäre Mukosa der Implantate von einem orthokeratinisierten oralen Epithel bedeckt, welches bei nicht erkennbarer oder nur leichter Entzündung kontinuierlich in ein nicht keratinisiertes Saumepithel (SE) überging. Apikal endete das Epithel in 2 bis 4 Schichten. Dieses Ergebnis gleicht den Beobachtungen anderer human- und tierhistologischer Untersuchungen (*Schroeder et al. 1981; McKinney et al. 1985; Buser et al. 1989; Berglundh et al. 1991; Abrahamsson et al. 1996; Arvidson et al. 1996; Cochran et al. 1997*). In Präparaten mit

ausgeprägter Entzündung war das Saumepithel (SE) im Sinne eines Taschenepithels entzündlich verbreitert und bildete Reteleisten in das lateral gelegene Bindegewebe. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit anderen tierexperimentellen Studien (*Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; Ericsson et al. 1995; Abrahamsson et al. 1998b*).

6.2.2. Diskussion der Morphologie des periimplantären Bindegewebes

Das periimplantäre Bindegewebe lag direkt der Implantatoberfläche an. Der hohe Anteil an Kollagenfasern und die geringe Dichte an Gefäßen und Fibroblasten in nicht oder wenig infiltrierten Bereichen charakterisierten dieses Bindegewebe als Narbengewebe. Die Kollagenfasern verliefen implantatnah parallel zur Implantatoberfläche und implantatferner ohne präferentielle Verlaufsrichtung. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen zahlreicher Tier- (*Berglundh et al. 1991; Buser et al. 1992; Ruggeri et al. 1992; Berglundh et al. 1994; Abrahamsson et al. 1996; Cochran et al. 1997*) und Humanstudien (*Arvidson et al. 1996; Piattelli et al. 1997a; Orsini et al. 2000b*).

Berglundh et al. (1991), Buser et al. (1992) und *Abrahamsson et al. (1996)* berichteten von einer zonalen Gliederung des periimplantären Bindegewebsbereiches mit parallel zur Implantatoberfläche verlaufenden Kollagenfasern im implantatnahen Bereich und dreidimensionaler, netzartiger Anordnung der Kollagenfasern in implantatferneren Bereichen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen diese zonale Anordnung der Kollagenfasern.

Innerhalb der implantatnahen Bindegewebszone – mit parallel zur Implantatoberfläche verlaufenden Kollagenfasern – konnte in einigen Abschnitten unmittelbar lateral der glattstrukturierten Implantatoberfläche eine hohe Dichte an Fibroblasten registriert werden. Diese orientierten sich mit ihrer Längsachse parallel zur Implantatoberfläche. Die Breite dieser Zone betrug ca. 40 µm bis 80 µm. Eine derartige fibroblastenreiche Zone wurde von *Moon et al. (1999)* am Beaglehund beschrieben. Sie vermuteten, dass diese fibroblastenreiche Zone eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung einer adäquaten Barriere zwischen der Mundhöhle und dem periimplantären Knochen spielen könnte. In-vitro-Studien zeigten, dass sich Fibroblasten an glatten Oberflächen parallel ausrichten (*Inoue et al. 1987; Chehroudi et al. 1989, 1990*). Dies konnte durch die histologischen Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Um viele Test- und Kontrollimplantate war das periimplantäre Bindegewebe im Bereich des periimplantären Margo mukosae und lateral der Verbindung zwischen Distanzhülse und

Implantat (VDI) unterschiedlich stark entzündlich infiltriert. Innerhalb der Entzündungsbereiche wurden eine innere und eine äußere Zone beschrieben. Die innere, dem Saumepithel angrenzende Zone, war vor allem durch Entzündungszellinfiltrate und starke Kollagenfaserauflösung charakterisiert. Die äußere Zone zeigte nur einzelne, diffus verteilte oder perivaskulär angeordnete Entzündungszellen und eine geringe Kollagenfaserauflösung mit Fibrosierung und Hyalinisierung des Bindegewebes. Die Merkmale der inneren Zone wurden in vielen histomorphometrischen Tierstudien an Hunden beschrieben (*Berglundh et al. 1991; Ericsson et al. 1992; 1995; Abrahamsson et al. 1998b*). Die wichtigsten Merkmale der äußeren Zone, die Fibrosierung und Hyalinisierung (Hyalinisierung = histologisches Erscheinungsbild von vernetzten Kollagenfasern als homogener Kollagenfilz), wurden in den eben zitierten Tierstudien an Hunden jedoch nicht beschrieben. In einer Untersuchung über das periimplantäre Gewebe belasteter Brånemark[®]-Implantate an zwei Primaten der Spezies „*Cynomolgus fascicularis*“ (*Krekeler 1997*) konnte jedoch ebenfalls eine zonale Gliederung der Infiltrationsbereiche beobachten werden. *Krekeler (1997)* charakterisierte die äußere Zone als „periostähnlich“. Entzündungsbedingte Fibrosierung des oralen Bindegewebes ist ein Merkmal, das nur bei bestimmten Spezies auftritt (*Page & Schroeder 1982*).

Im Bereich von vertikalen Knochendefekten zeigte das Bindegewebe lockeren bis mittelfesten Charakter mit einer relativ hohen Dichte an zellulären Strukturen. Es konnten Rundzellen, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen identifiziert werden. Wahrscheinlich stellt diese Art von Bindegewebe eine Art Übergangsgewebe nach Knochenresorption dar, bis es zu narbenartigem Bindegewebe umgebaut ist. Dass eine derartige Bindegewebsstruktur in tierexperimentellen Implantatstudien bisher nicht beschrieben wurde, hängt möglicherweise mit folgenden Faktoren zusammen: (1) Die Verweildauer der Implantate nach Einbringen der Distanzhülsen (Beginn der krestalen Knochenresorption) – und damit die Zeit für den Gewebeumbau – betrug in der vorliegenden Studie bis zu 4 Monate. In den meisten Tierstudien blieben die Implantate nach Distanzhülsenoperation meist deutlich länger in situ. (2) Es kann davon ausgegangen werden, dass die Turnover-Rate des Bindegewebes und damit auch der Umbau zu ausgereiftem Bindegewebe bei Hunden deutlich höher ist als beim Menschen. (3) Größere vertikale Knochendefekte wurden in prospektiven implantologischen Tierstudien nicht beschrieben. In tiefen periimplantären Resorptionsdefekten kann die Blutversorgung (langsamere Wundheilung bei schlechter Durchblutung) wegen des Fehlens von desmodontalen Blutgefäßen jedoch nur von koronal erfolgen.

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie bestätigt zahlreiche Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen. Es konnten eine parallele Anordnung der Kollagenfasern zur Implantatoberfläche sowie eine fibroblastenreiche Zone in implantatnahen Bindegewebsbereichen gefunden werden. In implantatferneren Bereichen zeigte sich eine dreidimensionale Anordnung der Fasern. Im Gegensatz zu vielen tierexperimentellen Untersuchungen am Hund wurde jedoch eine zonale Gliederung des entzündlich infiltrierten Bindegewebes mit einer Fibrosierung und Hyalinisierung der äußeren Zone beobachtet. In vertikalen Knochentaschen wurde zudem Bindegewebe mit lockerer bis mittelfester Struktur gefunden, das als eine Art Übergangsgewebe nach Knochenresorption bzw. Vorstufe des narbenartigen Bindegewebes interpretiert wurde.

6.2.3. Diskussion der Apikalmigration des Saumepithels und der Barrierefunktion des Bindegewebes

In der Regel endete das Saumepithel (SE) im Bereich oder apikal der Verbindungsstelle von Distanzhülse und Implantat (VDI). In wenigen Präparaten war das apikale Ende des SE koronal der VDI lokalisiert.

Die Apikalproliferation des SE ist weder für zweiteilige noch für einteilige Implantate genau bekannt. In verschiedenen tierexperimentellen Studien, in denen ein Hygieneprogramm durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass das SE nicht über die VDI proliferiert (*Abrahamsson et al. 1996; Ericsson et al. 1996; Abrahamsson et al. 1999*). In diesen Studien war klinisch keine Entzündungsreaktion zu sehen. Andere Studien berichteten, dass das apikale Ende des SE im Bereich oder in variierendem Abstand von der VDI endet (*Ericsson et al. 1995; Kohal et al. 1999*). *Weber et al. (1996)* zeigten in einem direkten Vergleich von einteiligen und zweiteiligen Implantaten, dass bei den zweiteiligen Implantaten das apikale Ende des SE weiter apikal und stets unter der VDI lokalisiert war. *Gotfredsen et al. (1991)* beobachtete, dass um einteilige Implantate das SE weiter nach apikal migrierte, wenn keine Hygienemaßnahmen durchgeführt wurden.

In 3 Präparaten (T-7-3, T-90-1, T-90-3) der vorliegenden Untersuchung proliferierte das SE bis auf den alveolären Knochen. Eine apikale Proliferation des SE bis auf Knochenniveau wurde bisher selten beschrieben. In der Untersuchung von *Krekeler (1997)* reichte ein „bandförmiges“ Epithel „häufig bis zum ersten Knochenkontakt ohne ein epitheliales Attachment auszubilden“. *Hashimoto et al. (1989)* fanden an Saphir-Implantaten (single crystal sapphire implants) beim Affen ebenfalls ein in der Regel am Kieferknochen endendes

SE. Um zwei TPS-beschichtete Implantate, die bei einem Patienten wegen Parästhesie entfernt wurden, beschrieb *Piattelli et al. (1996)* ein in direktem Kontakt zum mineralisierten Knochen endendes Saumepithel. In zahlreichen (patho-) histologischen Tierstudien wird jedoch – entsprechend dem Konzept der biologischen Breite – von einer ca. 1 mm breiten Zone direkten bindegewebigen Attachments berichtet, die das Epithel vom Knochen trennt (*Berglundh et al. 1991; Ericsson et al. 1992; 1995; Abrahamsson et al. 1996; Weber et al. 1996; Cochran et al. 1997; Abrahamsson et al. 1998a; Abrahamsson et al. 1998b; Kohal et al. 1999*). Diese Studien wurden überwiegend an Beaglehunden durchgeführt. In der Studie von *Weber et al. (1996)* wurden Einzelmesswerte des bindegewebigen Attachments veröffentlicht. Die verwendeten einteiligen Implantate waren 4,5 Monate und die zweiteiligen Implantate 1,5 Monate dem Mundhöhlenmilieu ausgesetzt. Bei 2 der 5 Hunde betrug die Höhe des bindegewebigen Attachments der zweiteiligen Implantate nur 0.24 mm bzw. 0.36 mm. Dies wirft die Frage auf, ob die (patho-) biologischen Prinzipien der biologischen Breite, wie sie aus der Parodontologie bekannt sind, uneingeschränkt auf die periimplantären Weichgewebe angewendet werden können.

Da das bindegewebige Attachment um Zähne stark variiert (*Gargiulo et al. 1961; Ingber et al. 1977; Maynard & Wilson 1979; Block 1987; Kois 1994*), könnte dies auch um Implantate der Fall sein. Eine Variation der Dicke des bindegewebigen Attachments wurde auch in der vorliegenden Studien beobachtet (Durchschnittswerte der Gruppen: 0,32 mm bis 1,06 mm; Tabelle 3). Beim Zahn wird unter nicht-pathologischen Bedingungen die Apikalmigration des SE durch die in die Zahnoberfläche einstrahlenden parodontalen Bindegewebsfasern begrenzt. Wie und ob eine Apikalmigration des SE um Implantate begrenzt wird, ist unklar. Möglicherweise hängt dies mit der Art des darunterliegenden Bindegewebes zusammen. Es konnte gezeigt werden, dass reifes Bindegewebe das epitheliale Tiefenwachstum scheinbar besser hemmen kann als Granulationsgewebe (*Squier & Collins 1981; Chehroudi et al. 1992; Chehroudi et al. 1995*). *Berglundh et al. 1991* erläuterten, dass unklar sei, warum das Saumepithel periimplantär nicht bis auf Knochenniveau proliferiert. Sie folgerten, dass der Bereich zwischen dem Bindegewebe und dem Titanoxid der Distanzhülsenoberfläche nicht als Wundoberfläche verstanden würde und eine „Reaktion“ zwischen dem Bindegewebe und dem Titanoxid der Distanzhülsenoberfläche stattfände. *Berglundh et al. (1991)* nannten diese Interaktion „bindegewebige Integration“ (engl. „connective tissue integration“). *Cochran et al. (1994)* untersuchten in einer In-vitro-Studie das Attachment und Wachstum humaner Zellen aus dem Parodont an glatten und rauen Titanoberflächen. Sie zeigten, dass gingivale

Fibroblasten besser als Epithelzellen auf den Oberflächen hafteten. Die Haftung der Fibroblasten auf glatten Oberflächen war besser als auf rauen Oberflächen, proliferierten nach Anheftung aber auf glatten und rauen Oberflächen vergleichbar gut. Die Haftung der Epithelzellen auf den glatten Oberflächen war schwach und zeitlich verzögert, auf rauen Oberflächen hafteten sie nicht. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass unter bestimmten Bedingungen (z. B. keine entzündlichen proliferativen Reize) das bindegewebige Attachment eine Apikalproliferation des Saumepithels auf Titanoberflächen verhindern könnte.

Nach *Mackenzie & Tonetti (1995)* kann jedoch auch ein phenotypisch stabil ausgeformtes Saumepithel auf neue Reize vom unterliegenden Bindegewebe reagieren. Derartige Reize könnten mikrobiell verursachte Entzündungen oder häufiges Entfernen von Distanzhülsen und dadurch bedingtes Schaffen einer Wundoberfläche im Bereich des Bindegewebes sein. Dies würde erklären, warum in der Untersuchung von *Krekeler (1997)* (häufiges Entfernen der Distanzhülsen über einen Untersuchungszeitraum von einem Jahr) und in einigen Präparaten der Testgruppen der vorliegenden Studie (Plaqueakkumulation) das SE bis auf den alveolären Knochen proliferierte. Auch *Sanavi et al. (1998)* halten die Präsenz einer entzündlichen Läsion für die Ursache einer Apikalmigration des SE bis apikal dieser Läsion. Warum in den meisten tierexperimentellen Untersuchungen trotz Plaqueakkumulation keine deutliche Apikalmigration beobachtet wurde, ist möglicherweise auf die Ausreifung eines histologisch gesunden Bindegewebes (optimale Plaquekontrolle vor der Phase der Plaqueakkumulation) zurückzuführen. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung reinigten die Implantate dagegen wahrscheinlich bereits in der Phase der Weichgewebsheilung suboptimal (vgl. Kapitel 6.1.4).

Die scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse der zitierten, parodontologischen und implantologischen Studien bezüglich der biologischen Breite könnten folgendermaßen erklärt werden: Wie aus parodontologischen Studien bekannt ist, nimmt nach parodontalchirurgischen Eingriffen das SE den Bereich der geglätteten Wurzeloberfläche ein (*Oakley et al. 1999*). Apikal davon inserieren gingivale bzw. parodontale Bindegewebsfasern in die Zahnoberfläche und limitieren eine weitere Proliferation des SE. Überträgt man dieses Prinzip auf die periimplantäre Mukosa, so wird die Apikalmigration des SE nur dann gestoppt, wenn das periimplantäre Bindegewebe eine gutes Attachment zur Implantatoberfläche etabliert. Dies könnte durch chronische Reizung der periimplantären Mukosa (Plaque, Entfernen von Distanzhülsen, o.ä.) verhindert werden und eine Apikalmigration des SE auf den Knochen

ermöglichen. Da der periimplantäre Knochen einen direkten Kontakt zur Implantatoberfläche hat, stoppt hier die Apikalmigration des SE.

Zusammenfassung: Abweichend zu den Resultaten der meisten Tierstudien wurde in einigen Präparaten eine Apikalmigration des Saumepithels bis auf den periimplantären Knochen beobachtet. Unter optimalen Heilungsbedingungen, wie sie in vielen Tierstudien gegeben sind, (keine Entfernung der Distanzhülsen, optimale Plaquekontrolle) ist die Etablierung einer effizienten bindegewebigen Barriere gegen die Apikalmigration des Saumepithels möglich. Ist diese Voraussetzung nicht gegeben, führt eine chronische Reizung (Plaque bzw. IBG, mechanische Irritation, o. ä.) zu einer apikalen Proliferation des Saumepithels. Diese These berücksichtigt die Ergebnisse von *Mackenzie & Tonetti (1995)*, die zeigten, dass auch ein phenotypisch stabil ausgeformtes Saumepithel auf neue Reize vom unterliegenden Bindegewebe (entzündliches Infiltrat, Bindegewebsexposition bei Entfernung der Distanzhülsen) reagieren kann. Es bedarf weiterer Studien, um abzuklären, ob und wie das bindegewebige Attachment bei klinisch umsetzbarem chirurgisch-prothetischem Vorgehen (z. B. Anzahl der chirurgischen Eingriffe, Vermeidung eines häufigen Entfernens prothetischer Aufbauten, professionelle Implantatreinigung) eine dauerhafte Barriere gegen proliferierende Epithelzellen etablieren und aufrecht erhalten werden kann.

6.2.4. Diskussion der Initiation und frühen Progression der Mukositis und Periimplantitis

Ziel dieser Studie war unter anderem die Initiation und frühe Progression der periimplantären Mukositis und Periimplantitis histologisch an Weich- und Hartgeweben zu untersuchen. Prospektive histologische Humanstudien zu dieser Fragestellung gibt es nach Wissen des Autors nicht. Zahlreiche Tierstudien (siehe unten und Kapitel 6.2.4.1) zu dieser Fragestellung können in zwei Gruppen eingeteilt werden: Provokation der Entzündung durch Unterlassung der Mundhygienemaßnahmen und Provokation der periimplantären Entzündung mit Hilfe von Ligaturen. Die Entstehung periimplantärer Läsionen durch Unterlassung der Mundhygiene kommt der klinischen Situation implantologisch versorgter Patienten sehr nahe. Ligaturen-induzierte periimplantäre Entzündungen besitzen pathogenetisch geringe klinische Relevanz, stellen aber ein gutes Modell dar, um die Morphologie fortgeschrittener periimplantärer Läsionen zu untersuchen.

Rovin et al. (1966) beschrieben erstmals das Modell der ligaturen-induzierten Gewebeerstörung an Ratten und zeigten, dass die parodontalen Läsionen nicht durch die

Ligatur per se, sondern durch die Kombination von Ligatur und Mikroorganismen entstehen. Die ligaturen-induzierte Parodontitis erreicht früh eine starke Progredienz (*Ericsson et al. 1975; Schroeder & Lindhe 1975; Page & Schroeder 1976*). Verschiedenen Studien zeigten, dass durch Ligaturen auch eine Periimplantitis, ähnlich einer Parodontitis, provoziert werden kann (*Lindhe et al. 1992; Lang et al. 1993; Marinello et al. 1995; Warrer et al. 1995*).

Lindhe et al. (1992) verglichen die Zerstörung der periimplantären versus parodontalen Gewebe am Beaglehund durch Applikation von Ligaturen über 6 Wochen. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen zeigten, dass die Zeichen der Gewebedestruktion an den Implantaten klinisch, radiologisch und histologisch ausgeprägter waren als an den Zähnen. Das periimplantäre IBG erstreckte sich vom periimplantären Margo mukosae bis zum Knochen und reichte in 4 von 5 Fällen bis in das Knochenmark. Im Gegensatz dazu wurde im parodontalen Gewebe eine Zone nicht infiltrierten Bindegewebes oberhalb des periimplantären Knochens gefunden. Als Ursache für die stärkere Gewebeerstörung um die Implantate vermuteten die Autoren Unterschiede in den lokalen Abwehrmechanismen der parodontalen und periimplantären Gewebe. Diese Ergebnisse von *Lindhe et al. (1992)* wurden durch weitere Untersuchungen über ligaturen-induzierte Periimplantitis bestätigt (*Lang et al. 1993; Marinello et al. 1995; Warrer et al. 1995*). Im Gegensatz zu der akuten Destruktion mittels Ligaturenapplikation (Periimplantitis) wurde in der vorliegenden Studie durch die Plaqueakkumulation eine chronische Schädigung der periimplantären Weichgewebe (Mukositis) initiiert. Die Entzündungszellinfiltrate waren in der Regel im Bereich des Margo mukosae und lateral der Verbindung Distanzhülse/Implantat lokalisiert. In keiner Testgruppe konnten deutliche Infiltrate in unmittelbarer Knochennähe oder im Knochenmark gefunden werden. Es wurde trotz 90 Tage Plaqueakkumulation keine Periimplantitis provoziert.

6.2.4.1 Marginales plaqueassoziiertes infiltriertes Bindegewebe (pIBG)

Das marginale plaque-assoziierte infiltrierte Bindegewebe (pIBG) zeigte um die Testimplantate keine Progression über den Untersuchungszeitraum, sondern variierte bezüglich Auftreten und Größe innerhalb der einzelnen Gruppen einerseits und über den Untersuchungszeitraum andererseits (siehe Tabelle 2). In Übereinstimmung mit tierexperimentellen Untersuchungen (*Berglundh et al. 1992; Ericsson et al. 1992; 1995; Abrahamsson et al. 1998b*) konnten durch Plaqueakkumulation marginale IBG provoziert werden. Vergleichbar zu den Studien, in denen die entzündlichen Läsionen nach 3 Wochen (*Berglundh et al. 1992*), 3 Monaten (*Ericsson et al. 1992*), 5 Monaten (*Abrahamsson et al.*

1998b) und 9 Monaten (Ericsson et al. 1995) Plaqueakkumulation auf das periimplantäre Weichgewebe begrenzt blieben, waren auch in der vorliegenden Studie die Infiltrate ausschließlich im Weichgewebe zu finden. Dies spricht für eine Barrierefunktion des periimplantären Weichgewebes. Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Studien variierte in der vorliegenden Untersuchung jedoch die Größe der Läsionen trotz gleicher Plaqueakkumulationsdauer beträchtlich.

Die starke Variabilität der Ausprägung der histologischen Entzündungszeichen in der vorliegenden Untersuchung könnte mehrere Ursachen haben:

(1) Der größte Einfluss kann der Mundhygiene durch die Patienten (schlechte Compliance) zugesprochen werden. Eine suboptimale Reinigung dürfte die Ursache für die entzündlichen Infiltrate in den Kontrollgruppen sein. Eine eingeschränkte Mundhygiene (dreimal mechanische Mundhygiene pro Woche) führte auch beim Beaglehund zur Bildung eines pIBG (Ericsson et al. 1996). Es stellt sich die Frage, ob histologisch entzündungsfreie Weichgewebe bei normaler, d.h. nicht professionell durchgeführter Mundhygiene überhaupt zu erwarten sind. Gute Mundhygiene und klinisch entzündungsfreie Weichgewebsverhältnisse korrelierten nicht mit histologischer Entzündungsfreiheit (Brecx et al. 1987; Seymour et al. 1989; Tonetti et al. 1995; Liljenberg et al. 1997). Brecx et al. (1987) folgerten aus den Ergebnissen einer Humanstudie über experimentelle Gingivitis zum Vergleich klinischer Parameter mit histologischen Befunden, dass selbst eine „perfekte“ Plaquekontrollphase von 3 – 4 Wochen nicht ausreicht, um histologisch einen entzündungsfreien Zustand zu etablieren. Auch die Biopsien der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie beherbergten trotz Instruktion und Motivation entzündliche Infiltrate.

(2) Danielson et al. (1989) beschrieben, dass die Ausprägung einer chronischen parodontalen Läsion über die Zeit flukuriert. Diese pathologische Dynamik von chronischen parodontalen Läsionen kann auch zur Erklärung der unkonstanten histologischen Resultate innerhalb und zwischen den Test- und Kontrollgruppen erklären (Schroeder 1991).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass keine deutliche Korrelation zwischen der Dauer der Plaqueakkumulation und der Größe der pIBG bestand. Im Gegensatz zu tierexperimentellen Untersuchungen waren auch bei gleicher Plaqueakkumulationsdauer die entzündlichen Infiltrate in den verschiedenen Präparaten unterschiedlich groß. Wie in anderen humanhistologischen Studien konnte trotz Mundhygiene in den Kontrollgruppen dieser Studie kein histologisch entzündungsfreier Zustand beobachtet werden. Dies könnte bedeuten, dass

die Untersuchung der Initiation und frühen Progression periimplantärer Mukositis beim Menschen mit dem in dieser Studie gewählten Vorgehen nicht möglich ist.

6.2.4.2 Distanzhülsen-assoziiertes infiltriertes Bindegewebe (dIBG)

Lateral der Verbindung von Distanzhülse und Implantat (VDI) wurden in allen Präparaten mehr oder weniger deutliche distanzhülsen-assoziierte infiltrierte Bindegewebsbereiche (dIBG) gefunden. Das dIBG war nach 90 Tagen Mundhöhlenexposition deutlich größer als nach 7 oder 21 Tagen und in den Testgruppen tendenziell größer als in den Kontrollgruppen.

Der Begriff distanzhülsen-assoziiertes infiltriertes Bindegewebe (engl. abutment-associated infiltrated connective tissue) wurde von *Ericsson et al. (1995)* eingeführt. Diese Autoren untersuchten im Tierexperiment den Einfluss von Plaqueakkumulation auf das periimplantäre Gewebe um Brånemark[®]-Implantate. Nach Beendigung einer 3 monatigen Phase der Plaquekontrolle wurde in der Testgruppe Plaqueakkumulation für 9 Monate zugelassen. In der Kontrollgruppe wurde die Plaque weiterhin entfernt. In der Test- und Kontrollgruppe etablierte sich ein IBG auf Höhe des Mikrospaltes der VDI (distanzhülsen-assoziiertes IBG), während sich ein IBG lateral des Saumepithels (plaqueassoziiertes IBG, pIBG) nur in der Testgruppe zeigte. In beiden Gruppen trennte eine ca. 1,0 bis 1,5 mm breite Zone aus normalem, nicht entzündlich verändertem Bindegewebe immer den apikalen Teil des dIBG vom Alveolarknochen. Die Autoren interpretierten, dass das dIBG die im Mikrospace der VDI residierenden Bakterien abschirme und somit Teil des biologischen Versiegelungsprozesses sei. Zusätzlich folgerten sie, dass das dIBG unabhängig von dem Vorhandensein von marginaler Plaque auftritt und den periimplantären Knochenverlust von 1 mm im ersten Jahr zu einem gewissen Teil erklären könnte.

In den Präparaten der vorliegenden Untersuchung konnten ebenfalls ein dIBG und ein pIBG lateral des Saumepithels nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu der Hundestudie von *Ericsson et al. (1995)* waren das pIBG und das dIBG weder klar zu trennen, noch histometrisch zu vermessen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass beim Menschen im Gegensatz zum Hund entzündliche Infiltrate nicht streng lokalisiert auftreten (*Page & Schroeder 1982*; vgl. Kapitel 6.1.3).

Ein dIBG tritt konstruktionsbedingt nur an zweiteiligen Implantaten auf (*Abrahamsson et al. 1998b*). Nach welchem Zeitraum sich ein dIBG bei zweiteiligen Implantaten ausbildet, ist unklar. Nach *Ericsson et al. (1995)* tritt ein dIBG erst nach einer längeren Verweildauer der Implantate in der Mundhöhle auf. In einer früheren Untersuchung mit einer 4 monatigen

Mundhöhlenexposition der Implantate unter Plaquekontrolle konnten die Autoren kein dIBG beobachten (*Berglundh et al. 1992*), während sie in der oben aufgeführten Studie nach 12 Monaten unter Plaquekontrolle in der Lage waren, ein dIBG nachzuweisen (*Ericsson et al. 1995*). In weiteren Studien wurde nach 3 (*Ericsson et al. 1996*) und 6 Monaten (*Ericsson et al. 1992; Abrahamsson et al. 1996*) Mundhöhlenexposition unter regelmäßiger Plaquekontrolle ebenfalls kein dIBG gefunden.

Möglicherweise spielen neben der Dauer der Mundhöhlenexposition auch die Dauer der Weichgewebsheilung (Etablierung einer effektiven bindegewebigen Barriere) und die Mundhygiene eine einflussnehmende Rolle. *Ericsson et al. (1992)* liessen die periimplantäre Mukosa für 4 Monate unter regelmäßiger Plaquekontrolle abheilen, bevor sie für 3 Monate Plaqueakkumulation zuließen. Sie fanden kein dIBG. *Abrahamsson et al. (1998b)* dagegen liessen die periimplantäre Mukosa nur für 1 Monat abheilen, bevor sie für 5 Monate Plaqueakkumulation erlaubten. Sie fanden um verschiedene Implantatsysteme ein dIBG. Möglicherweise erlauben optimale Heilungsbedingungen ein qualitativ höherwertiges bindegewebiges Attachment, das die mikrobielle Besiedelung der VDI verhindert oder verzögert.

Bei einzeitiger Insertion zweiteiliger Implantate, die zu einer sofortigen Exposition der VDI zur Mundhöhle führt, wurde nach 6 Monaten ein dIBG nachgewiesen (*Ericsson et al. 1996*). Die Autoren räumten eine möglicherweise „nicht ausreichende Mundhygiene“ (3 mal wöchentlich mechanische Plaquekontrolle) ein. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde bereits 1 Monat und 7 Tage nach Implantatfreilegung und Mundhöhlenexposition unter Plaquekontrolle durch die Patienten regelmäßig ein dIBG gefunden. Das dIBG war in den Testgruppen etwas stärker ausgeprägt als in den Kontrollgruppen. Mit der vorliegenden Untersuchung kann die These, dass eine suboptimale Mundhygiene die Entstehung eines dIBG beschleunigt, gestützt werden.

Die Präsenz eines Distanzhülsen-IBG gibt Hinweise darauf, dass Mikroorganismen im inneren Teil des verwendeten Implantatsystems residieren. Diese Hypothese wird durch einige Studien unterstützt, die die Besiedelung oder die Mikrodurchlässigkeit (engl. microleakage) von zweizeitigen Implantatsystemen untersuchten (*Traversy & Birek 1992; Quirynen & van Steenberghe 1993; Persson et al. 1996; Jansen et al. 1997; Gross et al. 1999*). *Traversy & Birek (1992)* demonstrierten in vitro, dass beim zweizeitigen Brånemark[®]-Implantatsystem an der VDI eine Durchlässigkeit für Flüssigkeit und *S. sanguis* besteht. *Gross et al. (1999)* konnten für 5 Implantatsysteme (Brånemark[®], Sulzer Calcitek[®], 3i[®], ITI[®])

und Steri-Oss[®]) spektrophotometrisch eine Mikrodurchlässigkeit des Mikrospaltes der VDI für Flüssigkeiten und kleine Moleküle aufzeigen. Das Eintreten und das Ausmaß der Mikrodurchlässigkeit variierten in Abhängigkeit vom Implantatsystem, der Anzugskraft der Distanzhülenschraube und der Versuchsdauer. Die Autoren folgerten, dass in situ bakteriell kontaminierte Flüssigkeiten und Nährstoffe für bakterielles Wachstum durch den Mikrospace gelangen und teilweise zu klinisch beobachteten Entzündungen (Knochenverlust, Periimplantitis) beitragen könnten. *Jansen et al. (1997)* konnte für 13 Implantatsysteme eine Mikrodurchlässigkeit in Abhängigkeit von der Zeit und vom Implantatsystem ermitteln. *Quiryne & van Steenberghe (1993)* wiesen im inneren Gewinde der von ihnen untersuchten Brånemark[®]-Implantate Mikroorganismen nach. Die Autoren folgerten, dass diese interne Infektion möglicherweise mit dem initialen Knochenverlust der Implantate des Brånemarktyps „während des ersten Jahres der Funktion“ assoziiert sein könnten. Sie beobachteten mittels Phasenkontrastmikroskopie, dass alle Schrauben „eine signifikante Quantität an Mikroorganismen“ wie kokkoide Zellen, Stäbchen und Spirochäten beherbergten. Auch *Hermann et al. (1997)* und *Persson et al. (1996)* vermuten, dass der initiale Knochenverlust des ersten Jahres auf eine interne Infektion von zweiteiligen Implantatsystemen zurückgeführt werden könnte. *Orsini et al. (2000b)* erbrachten an 2 zweiteiligen Implantaten eines vor Insertion der Suprastruktur verstorbenen Patienten den histologischen Nachweis einer internen bakteriellen Kolonisation. Obwohl der 1 – 5 µm große Mikrospace nur 4 Wochen dem Mundhöhlenmilieu ausgesetzt war, war er bereits von Bakterien und Zahnstein gefüllt. In der vorliegenden Untersuchung konnte die bakterielle Besiedelung der VDI nur indirekt über das dIBG nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Untersuchungen festzuhalten, dass sich lateral des Mikrospaltes der VDI nach einem gewissen Zeitraum trotz Plaquekontrolle ein Distanzhülsen-IBG etabliert. Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Untersuchungen trat das Distanzhülsen-IBG in der vorliegenden Untersuchung jedoch erheblich früher auf. Der Grund dafür war möglicherweise die suboptimale Reinigung der Implantate durch die Patienten. Weitere Studien müssen abklären, ob diese interne Infektion zu dem unmittelbar nach Mundhöhlenexposition der Implantate beobachteten Knochenverlust beiträgt und die langfristige Gesundheit der periimplantären Weichgewebe negativ beeinflusst.

6.2.5. Diskussion der Morphologie des periimplantären Knochens

In der vorliegenden Studie sollte auch untersucht werden, ob die Plaqueakkumulation einen Einfluss auf die periimplantären Hartgewebe hat. Zwei Implantate (T-21-4, K-21-1) gingen bereits vor der geplanten Explantation verloren. Bei zwei weiteren Implantaten (T-21-1, T-90-2) wurde der periimplantäre Knochen während der Explantation mit dem Trepanbohrer soweit zerstört, dass keine histologische Untersuchung möglich war. Die Gründe für die frühen Implantatverluste konnten nicht bestimmt werden. Die verbliebenen 20 Implantate mit Osseotite[®]-Oberfläche konnten lichtmikroskopisch analysiert werden.

Alle Implantate waren ohne eine bindegewebige Trennschicht von kompaktem und spongiösem mineralisiertem Knochen umgeben. Der größere Teil der Implantatoberfläche war in kompaktem Knochen lokalisiert. Das histologische Erscheinungsbild des periimplantären Knochens entspricht den histologischen Ergebnissen von Implantaten, die wegen Fraktur oder periimplantärer Knochendestruktion (*Sennerby et al. 1991; Albrektsson et al. 1993; Piattelli & Trisi 1993; Piattelli et al. 1998; Piattelli et al. 1999; Proussaefs et al. 2000*), im Rahmen einer Autopsie (*Rohrer et al. 1995; Piattelli et al. 1997b; Ledermann et al. 1998*) oder im Rahmen klinischer Untersuchungen (*Iamoni et al. 1999; Lazzara et al. 1999; Trisi et al. 1999*) explantiert wurden. Wie in einigen dieser Studien beschrieben, konnte auch in den Präparaten der vorliegenden Untersuchung eine intensive Knochenremodellierung beobachtet werden.

In einigen Bereichen wurden Anteile der Implantatoberfläche, die zuvor im Bereich des Knochenmarks lokalisiert waren, von einer dünnen neugebildeten Knochenschicht überzogen. Auch *Lazzara et al. (1999)* konnte dies für Implantate mit Osseotite[®]-Oberfläche in einer prospektiven humanhistologischen Studie zeigen. Diese Beobachtung ist wahrscheinlich auf die Osteokonduktivität strukturierter bzw. rauer Implantatoberflächen zurückzuführen. Art und Umfang des Einflusses einer strukturierten Implantatoberfläche wird in Kapitel 6.4 näher erläutert.

In den Test- und Kontrollgruppen wurden horizontale und vertikale Knochendefekte bis zum 1. bis 3. Gewindegang beobachtet. Ein Einfluss der Plaqueakkumulationsdauer auf den Knochenabbau konnte nicht festgestellt werden. Unabhängig von der Zugehörigkeit zur Test- und Kontrollgruppe waren die Zeichen für Knochenresorption in den Gruppen T-90 und K-90 weniger stark ausgeprägt als in den Gruppen T-7, T-21, K-7, K-21. Dies spricht für ein allmähliches Sistieren der krestalen Knochenresorption 120 Tage nach Einbringen der

Distanzhülsen. Die Art der stattgefundenen Knochenresorption (horizontal versus vertikal) dürfte mit der Breite des Alveolarfortsatzes zusammenhängen. War der periimplantäre Knochen im Bereich der VDI schmal, wurde er scheinbar vollständig resorbiert. Hatte der Knochen in diesem Bereich eine gewisse Breite, resultierte aus der Knochenresorption die Bildung vertikaler Knochendefekte. Diese These wird durch eine radiologisch-implantologische Untersuchung von *Tarnow et al. (2000)* unterstützt, die die Größe des lateralen Knochenverlustes an zweiteiligen Implantaten – respektive die Breite des vertikalen Knochendefektes – untersuchten. Der laterale Knochenverlust betrug in dieser Studie ca. 1,3 mm bis 1,4 mm. Auch am Parodont des Menschen konnte gezeigt werden, dass die Breite eines einzelnen parodontalen Defektes ca. 1,5 mm beträgt (*Tal 1984*).

Der durchschnittliche vertikale Verlust an periimplantären Knochen unterschied sich nicht zwischen den Test- und Kontrollgruppen (vgl. Kapitel 6.3). Dieses Ergebnis wird durch tierexperimentelle Studien am Beaglehund bestätigt, in denen nach 21 Tagen (*Berglundh et al. 1992*), 90 Tagen (*Ericsson et al. 1992*) oder 9 Monaten (*Ericsson et al. 1995*) Plaqueakkumulation bzw. Plaquekontrolle ebenfalls kein Effekt auf den periimplantären Knochen beobachtet wurde. Eine Penetration und Zerstörung des periimplantären Knochens durch entzündliche Infiltrate konnte nur nach Applikation von Ligaturen beobachtet werden (*Lindhe et al. 1992; Marinello et al. 1995*, vgl. Kapitel 6.2.4).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Osseotite[®]-Oberfläche eine direkte Knochenanlagerung erlaubte und eine gute Osteokonduktivität zeigte. Vergleichbar zu tierexperimentellen Untersuchungen hatte eine Plaqueakkumulationsdauer von 90 Tagen keinen Einfluss auf die Entstehung von krestalen Knochendefekten. Die Zeichen für aktive Knochenresorption nahmen zum Ende des Untersuchungszeitraums ab. In Übereinstimmung mit anderen Studien (*Ericsson et al. 1996; Hämmerle et al. 1996*) weist dies darauf hin, dass der Großteil der um zweiteilige Implantate beobachtete Knochenverlust in den ersten 3 bis 4 Monaten nach Distanzhülsenoperation erfolgt.

6.3. Diskussion der histometrischen Analyse

Ziel der histometrischen Analyse war es, die lineare Ausdehnung der epithelialen und bindegewebigen Strukturen an zweiteiligen, initial subgingival einheilenden 3i[®]-Implantaten nach 7, 21 und 90 Tagen mit und ohne Plaqueakkumulation zu untersuchen. Die vertikale Dimension des gesamten periimplantären Weichgewebes betrug ca. 2,9 mm, die des Saumepithels (SE) mit periimplantärem Sulkus ca. 2,2 mm, die des bindegewebigen

Attachments ca. 0,8 mm und die der krestalen Knochenresorption ca. 1,8 mm. Das SE endete in der Regel im Bereich der Verbindung Distanzhülse/Implantat (VDI) oder apikal der VDI (durchschnittlich 1,0 mm apikal der VDI) und erreichte in 3 Präparaten unilateral den periimplantären Knochen. Weder zwischen Test- und Kontrollgruppe, noch innerhalb der Test- oder Kontrollgruppe traten statistisch signifikante Unterschiede der gemessenen linearen Distanzen auf.

6.3.1. Vertikale Dimensionierung der periimplantären Weichgewebe

Die vertikale Gesamthöhe des periimplantären Weichgewebes – hier als implantomukosaler Komplex bezeichnet – unterschied sich weder innerhalb der Test- oder Kontrollgruppe, noch zwischen der Test- und Kontrollgruppe signifikant. Während die Höhe des implantomukosalen Komplexes (PM – eKIK) in allen drei Kontrollgruppen annähernd gleich war (K-7: 2,73 mm, K-21: 2,99 mm, K-90: 2,98 mm), nahm sie in der Testgruppe nicht signifikant zu (T-7: 2,46 mm, T-21: 2,75 mm, T-90: 3,53 mm). In den Kontrollgruppen waren im Bereich des epithelialen (PM – aSE) und bindegewebigen Attachments (aSE – eKIK) die vertikalen Ausdehnungen relativ konstant (PM – aSE: K-7: 2,03 mm, K-21: 1,94 mm, K-90: 2,22 mm, aSE – eKIK: K-7: 0,70 mm, K-21: 1,06 mm, K-90: 0,85 mm). In der Testgruppe war keine einheitliche Entwicklung dieser Messgrößen zu sehen (PM - aSE: T-7: 2,14 mm, T-21: 1,79 mm, T-90: 2,88 mm, aSE - eKIK: T-7: 0,32 mm, T-21: 0,96 mm, T-90: 0,65 mm). Möglicherweise wären bei einer höheren Implantatzahl eine einheitliche Entwicklung und signifikante Änderung zu verzeichnen gewesen. Aus den Ergebnissen kann jedoch gefolgert werden, dass der implantomukosale Komplex aus Sulkus, epithelialem und bindegewebigem Attachment über den Untersuchungszeitraum in Test- und Kontrollgruppe stabil geblieben ist. Die Plaqueakkumulation hatte keinen Einfluss auf die Dimensionierung des implantomukosalen Komplexes, das epitheliale Attachment mit Sulkus oder das bindegewebige Attachment.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten histometrischen Ergebnisse decken sich mit den Werten zahlreicher Tierstudien, die das periimplantäre Gewebe im gesunden Zustand an ein- oder zweiteiligen Implantatsystemen untersuchten (*Berglundh et al. 1991, 1992, Buser et al. 1992, Ericsson et al. 1995, Abrahamsson et al. 1996, 1998a, Berglundh & Lindhe 1996, Weber et al. 1996, Cochran et al. 1997, Hermann et al. 2000b, Kohal et al. 1999*). In diesen Studien belief sich die Höhe des gesamten Weichgewebes von 2,9 mm bis 4,1 mm, die des

epithelialen Attachments von 1,7 mm bis 2,4 mm und die des bindegewebigen Attachments von 0,8 mm bis 1,7 mm.

Der Einfluss von Plaqueakkumulation auf den implantomukosalen Komplex war Gegenstand einiger tierexperimenteller Studien. *Berglundh et al. (1992)* konnten am Beaglehund zeigen, dass nach 21 Tagen Plaqueakkumulation die vertikale Dimension des implantomukosalen Komplexes (PM – eKIK: 3,81 mm) und des epithelialen Attachments mit Sulkus (PM – aSE: 2,27 mm) vergleichbar groß waren wie in einer Kontrollgruppe ohne Plaqueakkumulation (PM – eKIK: 3,80 mm; PM – aSE: 2,14 mm). *Ericsson et al. (1992)* ermittelten ebenfalls am Beaglehund nach 90 Tagen Plaqueakkumulation eine Höhe von 4,24 mm für den implantomukosalen Komplex und von 1,90 mm für das epitheliale Attachment mit Sulkus. Eine Kontrollgruppe ohne Plaqueakkumulation gab es nicht. Den Einfluss von 5 Monaten Plaqueakkumulation auf die periimplantären Weichgewebe verschiedener Implantatsysteme (Astra Tech[®], Brånemark[®], ITI[®]) untersuchten *Abrahamsson et al. (1998b)* am Beaglehund. Die Höhen des implantomukosalen Komplexes (ca. 2,9 mm) und des epithelialen Attachments mit Sulkus (ca. 1,8 mm) variierten leicht, unterschieden sich aber nicht signifikant zwischen den Implantatsystemen. *Ericsson et al. (1995)* zeigten am Beaglehund, dass 9 Monaten Plaqueakkumulation keinen Einfluss auf die vertikale Dimensionierung des periimplantären Weichgewebes hatte. Die Größe des implantomukosalen Komplexes betrug unter Plaquekontrolle 4,08 mm und bei Plaqueakkumulation 3,47 mm. Das epitheliale Attachment mit Sulkus betrug unter Plaquekontrolle 2,28 mm und bei Plaqueakkumulation 2,38 mm. In der vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls kein Einfluss der bis zu 3 monatigen Plaqueakkumulation auf die Höhe des implantomukosalen Komplexes oder des epithelialen Attachments festgestellt werden. Die Zunahme der Größe des implantomukosalen Komplexes von ca. 2,5 mm nach 7 Tagen Plaqueakkumulation auf ca. 3,5 mm nach 3 Monaten Plaqueakkumulation war nicht signifikant. Weitere Humanstudien mit größerer Fallzahl sind nötig, um den Einfluss der Plaqueakkumulation auf die Komponenten des implantomukosalen Komplexes unter klinischen Bedingungen zu evaluieren.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass sich die histometrischen Daten des implantomukosalen Komplexes der vorliegenden Studie gut mit den Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen decken. Wie auch in einigen Tierstudien konnte durch längere Plaqueakkumulation (hier 3 Monate) keine ungünstige Beeinflussung des implantomukosalen Komplexes ermittelt werden. Die Anzahl der auswertbaren Biopsien pro

Gruppe war teilweise jedoch gering und es wurden starke Schwankungen der histometrischen Werte für das epitheliale und bindegewebige Attachment beobachtet.

6.3.2. Krestale Knochenresorption

Zwischen dem Einbringen der Distanzhülsen und der Gewinnung der Biopsien kam es um die Implantate zu einer periimplantären Knochenresorption (Distanz: VDI – eKIK). Weder in der Testgruppe, noch in der Kontrollgruppe konnte eine stetige Zu- oder Abnahme dieses Parameters über die Zeit beobachtet werden (Distanz VDI – eKIK: T-7: 1,42 mm, T-21: 2,52 mm, T-90: 1,77 mm; K-7: 1,77 mm, K-21: 2,03 mm, K-90: 1,15 mm).

Die Ursache für krestale Knochenresorptionen wird sehr kontrovers diskutiert und ist möglicherweise multifaktoriell (vgl. Kapitel 2.7). Die in den folgenden Abschnitten diskutierten Mechanismen könnten die beobachtete Knochenresorption ausgelöst haben.

6.3.2.1 Einfluss des chirurgischen Traumas

Die Implantate aller Test- und Kontrollgruppen wurden in einem zweizeitigem chirurgischen Vorgehen gesetzt. Mit einem Versenker (engl. countersink drill) wurde der koronale Anteil des Bohrschachtes erweitert. Die Implantate wurden bei der Insertion bis zur Implantatschulter im Knochen versenkt. Bei der Freilegungsoperation der Implantate war der krestale Knochen noch im Bereich der Implantatschulter lokalisiert. Bei einigen Implantaten war der Knochen partiell über die Heilungskappen gewachsen.

Die Ablösung von Periost kann zu einer Minderdurchblutung des Knochens (*Rhineland 1972*) und zu Knochenresorption (*Roberts 1988*) führen. Parodontologische Studien dagegen zeigten, dass eine alleinige Ablösung der Gingiva jedoch zu keinem bindegewebigen oder knöchernen Attachmentverlust führten (*Levine & Stahl 1972; van der Velden 1982; Oakley et al. 1999*). Eine Osteoplastik dagegen traumatisiert den Knochen und kann zu einer weiteren Knochenresorption in der Größenordnung von 0,2 bis 0,8 mm führen (*Pennel et al. 1967, Wilderman et al. 1970; Donnenfeld et al. 1970; Aeschlimann et al. 1979*). Nach einer Osteoplastik kann es jedoch auch zu Regeneration von Alveolarknochen kommen (*Wilderman et al. 1970; Oakley et al. 1999*). Dies könnte erklären, warum in der vorliegenden Untersuchung bei der Distanzhülsenoperation der periimplantäre Knochen teilweise leicht unter der VDI lokalisiert war und teilweise über die Titanheilungskäppchen gewachsen ist. Auch in den Studien von *Hermann et al. (1997; 2000a)* wurde ein Wachstum von Knochen über die Implantatschulter beschrieben. Scheinbar ist der Knochenverlust überwiegend in der

Zeit zwischen dem Aufschrauben der Distanzhülsen und der Entnahme der Implantate aufgetreten.

Radiologisch-histologische (Ericsson *et al.* 1996; Abrahamsson *et al.* 1999; Fiorellini *et al.* 1999) und klinisch-radiologische Untersuchungen (Ericsson *et al.* 1997; Collaert & De Bruyn 1998) zeigten, dass die Anzahl der chirurgischen Eingriffe (einzeitige versus zweizeitige Implantatinsertion zweiteiliger Implantate) keinen Einfluss auf den krestalen Knochenverlust hat. Dies müsste der Fall sein, wenn ein chirurgischer Eingriff per se zu einer deutlichen Knochenresorption führt. Andere Faktoren als das chirurgische Trauma dürften daher eine entscheidendere Rolle bei der Entstehung der krestalen Knochenverluste spielen.

6.3.2.2 Einfluss der Positionierung der Implantate relativ zum Alveolarkamm

Die Implantate aller Test- und Kontrollgruppen wurden bei der Implantatinsertion mit der Implantatschulter auf Knochenniveau inseriert.

Den Einfluss der Positionierung der Implantatschulter bzw. der Verbindung zwischen Distanzhülse und Implantat (VDI) einteiliger und zweiteiliger Implantate auf die krestale Knochenresorption untersuchten Hermann *et al.* radiologisch (Hermann *et al.* 1997) und histologisch (Hermann *et al.* 2000a). Sowohl die relative Lage der VDI zum Alveolarkamm, als auch die Positionierung des Übergangs von glatter zu rauher Implantatoberfläche zur Knochenoberkante, beeinflussten die krestale Knochenresorption. Die VDI bzw. der Mikropalt provozierte stets eine gewisse Knochenresorption, die in Abhängigkeit von der Insertionstiefe (Abstand des Mikropaltes vom Knochen) unterschiedlich ausfiel (1,2 bis 1,7 mm). Der Übergang glatt/rau konnte den krestalen Knochen stabilisieren, wenn der Mikropalt mehr als 2,5 mm vom Übergang glatt/rau entfernt war. War der Abstand zwischen VDI und Übergang glatt/rau gering (z.B. 0,5 mm), erfolgte Knochenresorption über den Übergang glatt/rau hinaus (1,2 bis 1,7 mm). Der krestale Knochenverlust erfolgte unabhängig von der Insertionstechnik (sub- vs. transgingivale Einheilung, unterschiedliche Positionierung der Implantatschulter) innerhalb der ersten 4 Wochen nach Mundhöhlenexposition der Implantate.

Die klinisch-radiologischen Resultate von Hämmerle *et al.* (1996) an 12 Patienten decken sich mit der Beobachtung von Hermann *et al.* (1997), dass der Übergang glatt/rau einen Einfluss auf die krestale Knochenresorption hat. Sie inserierten einteilige, transgingivale ITI[®]-Implantate mit dem Übergang glatt/rau sowohl auf Höhe des Kieferkamms (Kontrollgruppe), als auch ca. 1 mm unterhalb des Kieferkamms (Testgruppe). Die Testimplantate zeigten nach

12 Monaten einen deutlich größeren vertikalen Knochenverlust (2,26 mm versus 1,02 mm). Sie fassten zusammen, dass es bei Insertion des Überganges glatt/rau unterhalb des Kieferkamms zu einer Knochenresorption bis zu diesem Übergang kommt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Hermann et al (1997; 2000a) und *Hämmerle et al. (1996)* deckten sich mit den histometrischen Daten der vorliegenden Studie. Bei allen Implantaten lag der eKIK deutlich apikal der VDI (krestale Knochenresorption von 1,1 bis 2,2 mm bzw. bis in den Bereich des 1. bis 3. Gewindeganges). Bei den in dieser Studie verwendeten 3i[®]-Implantaten war die Implantatoberfläche in den ersten 3 mm ab Implantatschulter nicht aufgeraut. Der Übergang von glatter und strukturierter Implantatoberfläche lag im Bereich des 3. Gewindeganges. Die periimplantäre Knochenresorption reichte nur in einigen Präparaten bis zu diesem Übergangsbereich, ging jedoch nie darüber hinaus. Möglicherweise sind daher der Mikrospace der VDI und die Beschaffenheit der Implantatoberfläche wichtige Faktoren, die das Ausmaß der periimplantären Knochenresorption bestimmen.

Abrahamsson et al. (1996) kamen in einer Studie am Beaglehund zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich des krestalen Knochenverlustes um zweiteilige Implantate. Sie untersuchten die periimplantären Weich- und Hartgewebe um einteilige (ITI[®]) und zweiteilige Implantate (Brånemark[®] und Astra Tech[®]). Die einteiligen ITI[®]-Implantate wurden mit dem Übergang glatt/rau, die zweiteiligen mit der Implantatschulter bzw. VDI auf Knochenniveau inseriert. Die histometrischen Daten des epithelialen und bindegewebigen Attachments zwischen den drei Implantatsystemen unterschieden sich kaum. Bemerkenswert ist, dass es bei den zweiteiligen Implantatsystemen – im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und denen von *Hermann et al. (1997)* – nur zu einer sehr geringen Knochenresorption (0,5 bis 0,6 mm) gekommen ist. Möglicherweise ist dies auf eine optimale täglich durchgeführte Mundhygiene zurückzuführen, die eine Kolonisierung des Mikrospace der zweiteiligen Implantate verhinderte. Die biologische Breite, d.h. die vertikale Höhe für das epitheliale und bindegewebige Attachment, etablierte sich in der Studie von *Abrahamsson et al. (1996)* scheinbar ab der Distanzhülenschulter und nicht ab der VDI. Eine weitere Möglichkeit, die Diskrepanzen zwischen den Studien von *Abrahamsson et al. (1996)* und *Hermann et al. (1997; 2000a)* zu erklären, ist die Betrachtung des Einflusses des Lösen und Wiederbefestigen der Distanzhülsen. *Abrahamsson et al. (1997)* zeigten, dass dies zu krestaler Knochenresorption führen kann. Bei *Abrahamsson et al. (1996)* blieben die

Distanzhülsen über die gesamte Studiendauer fixiert, während bei *Hermann et al. (1997; 2001)* die Distanzhülsen mehrfach entfernt wurden.

Dass die Positionierung des Mikrospaltes auf der Höhe des periimplantären Knochens bei der Implantatinsertion und die Bildung eines Infiltrates lateral des Mikrospaltes (distanzhülsen-assoziiertes Infiltrat, dIBG) nach der Implantatfreilegung eine krestale Knochenresorption auslöst, wurde auch von *Ericsson et al. (1995)* vermutet. In der Studie betrug der Abstand des dIBG 0,86 – 1,37 mm vom krestalen Knochen und der Abstand der VDI ca. 1 – 1,5 mm. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie koinzidieren gut mit denen von *Ericsson et al. (1995)* (Abstand der VDI vom krestalen Knochen ca. 1,8 mm). Diese These stimmt zudem mit den parodontologischen Studien überein, die einen Abstand des alveolären Knochens von einer entzündlichen Läsion in der Größenordnung von 0,5 – 3 mm ermittelten (*Waerhaug 1976; Lindhe & Ericsson 1978; Waerhaug 1978, 1979*) bzw. das Konzept eines Effektivradius – von ca. 2,5 mm – der subgingivalen Plaque bzw. des entzündlichen Infiltrates postulieren (*Garant & Cho 1979; Page & Schroeder 1982; Page 1998*). Scheinbar wird Alveolarknochen zum Schutz vor Infektion resorbiert.

Möglicherweise entsteht jedoch nicht an jeder Art von VDI ein Mikrospalt, der einen pathophysiologischen Einfluss auf die Entstehung von krestalen Knochenresorptionen hat (*Abrahamsson et al. 1999*). Dies schlussfolgerten *Abrahamsson et al. (1999)* aus einem Vergleich mit den Ergebnissen von *Ericsson et al. (1996)*. Der beobachtete Knochenabbau war in der Studie von *Ericsson et al. (1996)* um Brånemark[®]-Implantate deutlich größer (2,1 mm bis 2,6 mm) als in der Studie von *Abrahamsson et al. (1999)* mit Astra Tech[®]-Implantaten (0,30 mm bis 0,42 mm). Die Astra Tech[®]-Implantate (conical seal design) besäßen im Gegensatz zu den Brånemark[®]-Implantaten (externes Hex) keinen Mikrospalt. Klinisch-radiologische Studien bis zu 5 Jahren, in denen nur eine minimale Knochenresorption (ca. 0,5 mm) um Astra Tech[®]-Implantate gefunden wurde, unterstützen diese These (*Arvidson et al. 1998; Nordin et al. 1998; Norton 1998; Palmer et al. 2000*).

6.3.2.3 Einfluss der Verletzung der biologischen Breite

Nach *Tarnow et al. (2000)* stellen mikrobielle und mechanische Noxen Verletzungen der biologischen Breite dar, die zu einer Knochenresorption führen.

Der Einfluss einer mikrobiell kontaminierten VDI bzw. eines Distanzhülsen-Infiltrates auf die krestale Knochenresorption und der Effekt von Lösen und Wiederbefestigen der Distanzhülsen wurde bereits in Kapitel 6.3.2.2 erörtert. Diesen Ausführungen zufolge stellt

scheinbar die tiefe Implantatinsertion zweiteiliger Implantate – mit der VDI bis auf Knochenniveau – bei gleichzeitiger mikrobiologischer Besiedelung der VDI oder regelmäßiger Entfernung von Distanzhülsen eine Verletzung der biologischen Breite dar.

Eine zu geringe Höhe der periimplantären Mukosa stellt möglicherweise ebenfalls eine Verletzung der biologischen Breite dar, die zu einer Knochenresorption führt. Dies folgerten *Berglundh & Lindhe (1996)* in einer Studie mit zweiteiligen Implantaten am Beaglehund, in der sie bei der Freilegungsoperation zum Einbringen der Distanzhülsen das periimplantäre Bindegewebe der Testimplantate supraperiostal – d. h. ohne das Periost vom Knochen zu lösen – stark ausdünnten. 6 Monate später konnten sie um diese Implantate im Gegensatz zur Kontrollgruppe histologisch eine deutliche Knochenresorption beobachten. Die Autoren vermuteten, dass diese Beobachtung auch den krestalen Knochenverlust, der im ersten Jahr nach Einbringen der Distanzhülse zweiteiliger Implantate auftritt (*Adell et al. 1981*), zumindest teilweise erklären könnte. Offensichtlich wurde eine adäquate Höhe des periimplantären Weichgewebes nicht durch Verdickung des Gewebes mit Koronalverschiebung des periimplantären Margo mukosae, sondern durch krestale Knochenresorption und Umbau des Knochengewebes zu Bindegewebe erzielt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde keine Schleimhautdickenmessung vorgenommen. Da die Schleimhaut des Unterkieferalveolafortsatzes sehr dünn sein kann, ist ein gewisser Effekt auf das krestale Knochenniveau jedoch nicht auszuschließen.

Zusammenfassung: Die Ursache für die beobachtete krestale Knochenresorption scheint multifaktoriell zu sein. Das chirurgische Trauma der Implantation und Distanzhülsenoperation kann das Ausmaß der eingetretenen Knochenresorption nicht erklären. Die Insertionstiefe der Implantate und somit die Lokalisation des Mikrospaltes der zweiteiligen Implantate scheint einen deutlichen Einfluss auf die krestale Knochenresorption zu haben. Durch die mikrobielle Besiedelung des Mikrospaltes wurde offensichtlich die biologische Breite verletzt. Das zelluläre Infiltrat lateral des Mikrospaltes hat wahrscheinlich – entsprechend dem Konzept eines Effektivradius eines entzündlichen Infiltrates – eine Knochenresorption zum Schutz des Knochens vor bakterieller Infiltration ausgelöst.

6.4. Diskussion der histomorphometrischen Analyse der Osseointegration

Der mineralisierte Knochen-Implantat-Kontakt betrug in der Gruppe T-7 85.0%, in der Gruppe T-21 91.1%, in der Gruppe T-90 82.8%, in der Gruppe K-7 91.5%, in der Gruppe K-

21 90.6% und in der Gruppe T-90 80.6%. Der mineralisierte Knochen-Implantat-Kontakt der besten 2 Windungen betrug zwischen 93.0% und 100%.

Ein direkter Vergleich von KIK-Werten zwischen Untersuchungen an Menschen und Tieren, unterschiedlichen Lokalisationen der Implantatinsertion, Kieferregionen, Implantatoberflächen und Einheilungs- und Belastungsbedingungen ist nur sehr begrenzt möglich (*Gotfredsen et al. 1991*). Daher eignen sich vor allem humanhistologische Studien zur Diskussion dieser Ergebnisse.

Humanhistologische Implantatstudien wurden meist an Leichen oder an Implantaten, die wegen Periimplantitis, Fraktur, Mobilität u. a. entfernt werden mussten, durchgeführt (*Maroudas et al. 1975; Sennerby et al. 1991; Albrektsson et al. 1993; Piattelli et al. 1993; 1996; 1997b; Ledermann et al. 1998, Rohrer et al. 1999; Piattelli et al. 1998b; Proussaefs et al. 2000*). In diesen Studien lagen die Knochenanlagerungsraten für TPS-beschichtete Implantate zwischen 54% und 94%, für HA-beschichtete Implantate zwischen 47% und 84% und für Titanimplantate mit maschinengedrehter Oberfläche zwischen 56% und 85%. Dies lässt den Schluss zu, dass zwischen den verschiedenen Implantatoberflächen nach längerer funktioneller Belastung keine auffälligen Unterschiede bezüglich des KIK bestehen.

Einige prospektive humanhistologische Studien weisen jedoch darauf hin, dass raue Titanoberflächen einen höheren initialen KIK ermöglichen als glatte Titanoberflächen. *Lazzara et al. (1999)* untersuchte histomorphometrisch den KIK von experimentellen Implantaten in Typ III und Typ IV-Knochen nach 6 Monaten Implantateinheilung ohne Belastung. Die experimentellen Implantate besaßen auf der einen Hälfte eine maschinengedrehte und auf der anderen Seite eine dualthermisch geätzte, mikrostrukturierte Oberfläche (Osseotite®). Der KIK betrug für die maschinengedrehte Oberfläche 34% und für die dualthermisch geätzte Oberfläche 73%. Ein höherer KIK in strukturschwachem Knochen für raue Titanoberflächen wurde auch von *Trisi et al. (1999)* in einer histometrischen Studie gefunden. Nach 3, 6 und 12 Monaten betrug der KIK der glatten Oberfläche 6,2%, 3,6% und 6,7%. Die korrespondierenden Werte für die raue Oberfläche waren 58,9%, 72,9% und 76,8%. *Iamoni et al. (1999)* berichteten von vergleichbaren Resultaten für halb Hydroxylapatit-beschichtete und halb maschinengedrehte Implantate nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Die histomorphometrische Analyse des Knochen-Implantat-Kontaktes (KIK) der vorliegenden Untersuchung zeigte, dass um die Titanimplantate mit Osseotite®-Oberfläche relativ hohe Knochenanlagerungsraten (80,6% und 91,5%) nach bis zu 7 Monaten knöcherner Einheilung erzielt wurden.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Studie konnte für die Osseotite[®]-Oberfläche in der Unterkieferseitenzahnregion ein Knochen-Implantat-Kontakt zwischen 80.6% und 91.5% nach einer Liegedauer von 4 bis 7 Monaten gemessen werden. Diese Werte sprechen dafür, dass die Osseotite[®]-Oberfläche eine hohe initiale Knochenanlagerung begünstigt.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, humane periimplantäre Weich- und Hartgewebe um enossale, zweiteilige Implantate mit dual-thermisch geätzter Oberfläche nach 7, 21 und 90 Tagen Plaqueakkumulation (Testgruppen) oder Plaquekontrolle durch die Probanden (Kontrollgruppen) histologisch, histometrisch und histomorphometrisch zu untersuchen.

Das histologische Bild der Test- und Kontrollimplantate war insgesamt nicht grundlegend verschieden und deckte sich überwiegend mit den Ergebnissen aus zahlreichen Tierstudien. Trotz der durch die Probanden durchgeführten Mundhygiene konnte in den Kontrollgruppen histologisch kein entzündungsfreier Zustand etabliert werden. Test- und Kontrollimplantate aller Gruppen zeigten wenig bzw. stark infiltriertes Weichgewebe im Bereich des periimplantären Margo mukosae und lateral der Verbindung Distanzhülse/Implantat. Eine deutliche Progression der histologischen Entzündung konnte daher nicht nachgewiesen werden. Morphologische Unterschiede gegenüber zahlreichen Tierstudien waren: (i) Apikalmigration des Saumepithels einiger Implantate bis zum Knochen, (ii) zonale Gliederung der entzündeten Bindegewebsbereiche mit einer Fibrosierung in der äußeren Zone, (iii) lockere bis mittelfeste Struktur des Bindegewebes in vertikalen Knochentaschen, (iv) weniger strenge Lokalisierung der entzündlichen Infiltrate.

Die histometrische Auswertung ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Höhen des epithelialen und bindegewebigen Attachments waren denen aus implantologischen und parodontologischen Studien vergleichbar (Gesamthöhe des periimplantären Weichgewebes ca. 2,9 mm, epitheliales Attachment mit Sulkus ca. 2,2 mm, bindegewebiges Attachment ca. 0.8 mm). Die beobachteten krestalen Knochenverluste (ca. 1,7 mm) wurden vor allem auf das Vorhandensein der mikrobiell induzierten dIBG (Verletzung der biologischen Breite bzw. Konzept eines Effektivradius des entzündlichen Infiltrates) zurückgeführt.

Die Implantatoberfläche erlaubte eine direkte Knochenanlagerung und zeigte im Bereich des spongiösen Knochens eine gute Osteokonduktivität. Histomorphometrisch wurde ein Knochen-Implantat-Kontakt zwischen 81% und 92% nach einer Liegedauer von 4 bis 7 Monaten gemessen.

Schlussfolgerung: In den Grenzen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass (i) häusliche Mundhygienemaßnahmen vieler Probanden nicht ausreichend waren, um gesunde Weichgewebsverhältnisse herzustellen, (ii) die Histologie der gesunden periimplantären Gewebe der aus Tierstudien vergleichbar war, (iii) die Pathohistologie entzündlicher Läsionen beim Menschen nicht der beim Hund entsprach, (iv) der implanto-mukosale Komplex sich bei einigen Probanden nur aus epithelialelem, jedoch keinem bindegewebigen Attachment zusammensetzte, (v) die geteste Implantatoberfläche einen hohen Knochen-Implantat-Kontakt erlaubte. Der Einfluss unterschiedlicher Plaqueakkumulationszeiten auf die Weichgewebe konnte mit dem gewählten Studiendesign nicht evaluiert werden.

8. Danksagung

Herrn PD Dr. R. Kohal gilt mein besonders herzlicher Dank für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die Betreuung und Hilfe während der Durchführung und der Niederschrift dieser Arbeit sowie für sein positives Feedback.

Herrn Prof. Dr. G. Krekeler danke ich für die Übernahme der Zweitkorrektur.

Herrn Prof. Dr. J. R. Strub danke ich für die Möglichkeit dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. J. Schulte-Mönting danke ich für die Hilfestellung und Durchführung der statistischen Auswertung.

Bei Fr. Diplombiologin M. Bächle und Frau Metz bedanke ich mich für die Herstellung der histologischen Präparate und die Einarbeitung in die computergestützte Auswertung.

9. Lebenslauf

- 1973 geboren in Bad Kissingen
- 1980 – 1993 Grundschule, Gymnasium und Abitur in Bad Kissingen
- 1993 – 1994 Zivildienst in der Individuellen Schwerbehinderten-Betreuung, ISB Heidelberg e. V.
- 1994 – 1996 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
- 03/1995 Krankenpflegepraktikum
Dr. Mackinnon Memorial Hospital, Highland Communities NHS Trust,
Broadford/Isle of Skye, GB
Dr. J. R. Ball
- 09/1995 Krankenpflegepraktikum Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Freiburg,
Prof. Dr. Dr. Wilfried Schilli
- 09/1996 Ärztliche Vorprüfung
- 1996 – 1999 Studium der Zahnmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
- 09/1998 Famulatur Oral & Maxillo-Facial Surgery
The Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA,
Prof. Dr. Daniel Buchbinder

12/1999 Zahnärztliche Prüfung

03/2000 – 09/2000 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in der väterlichen Praxis (Dr. W. Emmerich, Bad Kissingen)

seit 10/2000 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in der Abteilung Poliklinik für zahnärztliche Prothetik der Universität Freiburg (Prof. Dr. J. R. Strub)

10. Literaturverzeichnis

Abrahamsson, I., Berglundh, T., Glantz, P.O. , Lindhe, J. (1998a) The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*; 25: 721-727

Abrahamsson, I., Berglundh, T. , Lindhe, J. (1997) The mucosal barrier following abutment dis/reconnection. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*; 24: 568-572

Abrahamsson, I., Berglundh, T. , Lindhe, J. (1998b) Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog [published erratum appears in *Clin Oral Implants Res* 1998 Aug;9(4):281]. *Clin Oral Implants Res*; 9: 73-79

Abrahamsson, I., Berglundh, T., Moon, I.S. , Lindhe, J. (1999) Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol*; 26: 600-607

Abrahamsson, I., Berglundh, T., Wennstrom, J. , Lindhe, J. (1996) The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res*; 7: 212-219

Abrahamsson, I., Zitzmann, N.U., Berglundh, T., Wennerberg, A. , Lindhe, J. (2001) Bone and soft tissue integration to titanium implants with different surface topography: an experimental study in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 16: 323-332

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

Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B. , Brånemark, P.I. (1981) A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*; 10: 387-416

Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., Brånemark, P.I., Lindhe, J., Eriksson, B. , Sbordone, L. (1986) Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I). A 3-year longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 15: 39-52

Aeschlimann, C.R., Robinson, P.J. , Kaminski, E.J. (1979) A short term evaluation of periodontal surgery. *J Periodontal Res*; 14: 182-184

Akagawa, Y., Takata, T., Matsumoto, T., Nikai, H. , Tsuru, H. (1989) Correlation between clinical and histological evaluations of the peri-implant gingiva around the single-crystal sapphire endosseous implant. *J Oral Rehabil*; 16: 581-587

Albrektsson, T. (1983) Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent*; 50: 255-261

Albrektsson, T. , Albrektsson, B. (1987) Osseointegration of bone implants. A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop Scand*; 58: 567-577

Albrektsson, T., Brånemark, P.I., Hansson, H.A., Ivarsson, B. , Jonsson, U. (1982) Ultrastructural analysis of the interface zone of titanium and gold implants. *Adv Biomater*; 4: 167-177

Albrektsson, T., Brånemark, P.I., Hansson, H.A. , Lindstrom, J. (1981) Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*; 52: 155-170

Albrektsson, T., Eriksson, A.R., Friberg, B., Lekholm, U., Lindahl, L., Nevins, M., Oikarinen, V., Roos, J., Sennerby, L. , Astrand, P. (1993) Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clin Mater*; 12: 1-9

Albrektsson, T. , Hansson, H.A. (1986) An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces. *Biomaterials*; 7: 201-205

Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P. , Eriksson, A.R. (1986) The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 1: 11-25

Albrektsson, T.O., Johansson, C.B. , Sennerby, L. (1994) Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontol 2000*; 4: 58-73

Al-Sayyed, A., Deporter, D.A., Pilliar, R.M., Watson, P.A., Pharoah, M., Berhane, K. , Carter, S. (1994) Predictable crestal bone remodelling around two porous-coated titanium alloy dental implant designs. A radiographic study in dogs. *Clin Oral Implants Res*; 5: 131-141

Altankov, G., Groth, T., Krasteva, N., Albrecht, W. , Paul, D. (1997) Morphological evidence for a different fibronectin receptor organization and function during fibroblast adhesion on hydrophilic and hydrophobic glass substrata. *J Biomater Sci Polym Ed*; 8: 721-740

Apse, P., Zarb, G.A., Schmitt, A. , Lewis, D.W. (1991) The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: peri-implant mucosal response. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 11: 94-111

Arvidson, K., Bystedt, H., Frykholm, A., Von Konow, L. , Lothigius, E. (1998) Five-year prospective follow-up report of the Astra Tech Dental Implant System in the treatment of edentulous mandibles. *Clin Oral Implants Res*; 9: 225-234

Arvidson, K., Fartash, B., Hilliges, M. , Kondell, P.A. (1996) Histological characteristics of peri-implant mucosa around Brånemark and single-crystal sapphire implants. *Clin Oral Implants Res*; 7: 1-10

Baier, R.E. (1984) Adhesion in the biologic environment. *Biomater Med Devices Artif Organs*; 12: 133-159

Baker, D., London, R.M. , O'neal, R. (1999) Rate of pull-out strength gain of dual-etched titanium implants: a comparative study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 722-728

Becker, W., Becker, B.E., Israelson, H., Lucchini, J.P., Handelsman, M., Ammons, W., Rosenberg, E., Rose, L., Tucker, L.M. , Lekholm, U. (1997) One-step surgical placement of Brånemark implants: a prospective multicenter clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 454-462

Behneke, A., Behneke, N., D'hoedt, B. , Wagner, W. (1997) Hard and soft tissue reactions to ITI screw implants: 3-year longitudinal results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 749-757

Berglundh, T., Liljenberg, B., Ericsson, I. , Lindhe, J. (1989) Gingivitis in the deciduous and permanent dentition. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*; 16: 457-466

Berglundh, T. , Lindhe, J. (1996) Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol*; 23: 971-973

Berglundh, T., Lindhe, J., Ericsson, I., Marinello, C.P., Liljenberg, B. , Thomsen, P. (1991) The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*; 2: 81-90

Berglundh, T., Lindhe, J., Jonsson, K. , Ericsson, I. (1994) The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*; 21: 189-193

Berglundh, T., Lindhe, J., Marinello, C., Ericsson, I. , Liljenberg, B. (1992) Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*; 3: 1-8

Biesbrock, A.R. , Edgerton, M. (1995) Evaluation of the clinical predictability of hydroxyapatite-coated endosseous dental implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 10: 712-720

Block, M.S., Gardiner, D., Kent, J.N., Misiak, D.J., Finger, I.M. , Guerra, L. (1996) Hydroxyapatite-coated cylindrical implants in the posterior mandible: 10-year observations. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 626-633

Block, M.S., Kent, J.N. , Kay, J.F. (1987) Evaluation of hydroxyapatite-coated titanium dental implants in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*; 45: 601-607

Block, P.L. (1987) Restorative margins and periodontal health: a new look at an old perspective. *J Prosthet Dent*; 57: 683-689

Bowers, K.T., Keller, J.C., Randolph, B.A., Wick, D.G. , Michaels, C.M. (1992) Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 7: 302-310

Boyan, B.D., Batzer, R., Kieswetter, K., Liu, Y., Cochran, D.L., Szmuckler-Moncler, S., Dean, D.D. , Schwartz, Z. (1998) Titanium surface roughness alters responsiveness of MG63 osteoblast-like cells to 1 alpha,25-(OH)2D3. *J Biomed Mater Res*; 39: 77-85

Bragger, U., Hafeli, U., Huber, B., Hammerle, C.H. , Lang, N.P. (1998) Evaluation of postsurgical crestal bone levels adjacent to non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*; 9: 218-224

Brandes, R., Beamer, B., Holt, S., Kornman, K. , Lang, N. (1988) Clinic-microscopic observations of ligature induced peri-implantitis around osseointegrated implants. *J Dent Res*; 67: spec issue, abstr 1397

Brånemark, P.I., Adell, R., Breine, U., Hansson, B.O., Lindstrom, J. , Ohlsson, A. (1969) Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*; 3: 81-100

Brånemark, P.I., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindstrom, J., Hallen, O. , Ohman, A. (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*; 16: 1-132

Brånemark, P.I., Zarb, G.A. , Albrektsson, T.H. (1985) Tissue-Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Quintessenz, Chicago

Brex, M.C., Schlegel, K., Gehr, P. , Lang, N.P. (1987) Comparison between histological and clinical parameters during human experimental gingivitis. *J Periodontal Res*; 22: 50-57

Brunette, D.M. (1988) The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 3: 231-246

Brunski, J.B. (1991) Influence of biomechanical factors at the bone-biomaterial interface. In: (Ed.), I.D.J.: *The Bone-Biomaterial Interface*. pp. 391-405. Univ Toronto Press, Toronto

Burchard, W.B., Cobb, C.M., Drisko, C.L. , Killoy, W.J. (1991) Effects of chlorhexidine and stannous fluoride on fibroblast attachment to different implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 418-426

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

Buser, D., Mericske-Stern, R., Dula, K. , Lang, N.P. (1999a) Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Adv Dent Res*; 13: 153-161

Buser, D., Nydegger, T., Hirt, H.P., Cochran, D.L. , Nolte, L.P. (1998) Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 611-619

Buser, D., Nydegger, T., Oxland, T., Cochran, D.L., Schenk, R.K., Hirt, H.P., Snetivy, D. , Nolte, L.P. (1999b) Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *J Biomed Mater Res*; 45: 75-83

Buser, D., Schenk, R.K., Steinemann, S., Fiorellini, J.P., Fox, C.H. , Stich, H. (1991a) Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*; 25: 889-902

Buser, D., Stich, H., Krekeler, G. , Schroeder A (1989) Faserstrukturen der peri-implantären Mukosa bei Titanimplantaten. Eine experimentelle Studie am Beaglehund. *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie*; 5: 15-23

Buser, D. , Von Arx, T. (2000) Surgical procedures in partially edentulous patients with ITI implants. *Clin Oral Implants Res*; 11: 83-100

Buser, D., Weber, H.P., Bragger, U. , Balsiger, C. (1991b) Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with Hollow-Cylinder and Hollow-Screw implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 405-412

Buser, D., Weber, H.P., Bragger, U. , Balsiger, C. (1994) Tissue integration of one-stage implants: three-year results of a prospective longitudinal study with hollow cylinder and hollow screw implants. *Quintessence Int*; 25: 679-686

Buser, D., Weber, H.P., Donath, K., Fiorellini, J.P., Paquette, D.W. , Williams, R.C. (1992) Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *J Periodontol*; 63: 225-235

Carlsson, L., Rostlund, T., Albrektsson, B. , Albrektsson, T. (1988) Removal torques for polished and rough titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 3: 21-24

Carlsson, L., Rostlund, T., Albrektsson, B., Albrektsson, T. , Brånemark, P.I. (1986) Osseointegration of titanium implants. *Acta Orthop Scand*; 57: 285-289

Carter, D.R. (1984) Mechanical loading histories and cortical bone remodelling. *Calcif Tissue Int*; 36: 19-24

Chehroudi, B., Gould, T.R. , Brunette, D.M. (1989) Effects of a grooved titanium-coated implant surface on epithelial cell behavior in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res*; 23: 1067-1085

Chehroudi, B., Gould, T.R. , Brunette, D.M. (1990) Titanium-coated micromachined grooves of different dimensions affect epithelial and connective-tissue cells differently in vivo. *J Biomed Mater Res*; 24: 1203-1219

Chehroudi, B., Gould, T.R. , Brunette, D.M. (1992) The role of connective tissue in inhibiting epithelial downgrowth on titanium-coated percutaneous implants. *J Biomed Mater Res*; 26: 493-515

Chehroudi, B., Soorany, E., Black, N., Weston, L. , Brunette, D.M. (1995) Computer-assisted three-dimensional reconstruction of epithelial cells attached to percutaneous implants. *J Biomed Mater Res*; 29: 371-379

Claes, L., Hutzschenreuter, P. , Pohler, O. (1976) [The dependence of the removal torque of a leg screw a screw surface and implantation time (author's transl)]. Arch Orthop Unfallchir; 85: 155-159

Cochran, D. (1996a) Implant Therapy. Ann Periodontol; 1: 707-790

Cochran, D. (1996b) Implant therapy I. Ann Periodontol; 1: 707-791

Cochran, D., Simpson, J., Weber, H. , Buser, D. (1994) Attachment and growth of peridental cells on smooth and rough titanium. Int J Oral Maxillofac Implants; 9: 289

Cochran, D.L. , Douglas, H.B. (1993) Augmentation of osseous tissue around nonsubmerged endosseous dental implants. Int J Periodontics Restorative Dent; 13: 506-519

Cochran, D.L., Hermann, J.S., Schenk, R.K., Higginbottom, F.L. , Buser, D. (1997) Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. J Periodontol; 68: 186-198

Cochran, D.L., Schenk, R.K., Lussi, A., Higginbottom, F.L. , Buser, D. (1998) Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. J Biomed Mater Res; 40: 1-11

Cohen, D.W. (1962). Biologic Width. Washington, DC, Presented at Walter Reed Army Medical Center

Collaert, B. , De Bruyn, H. (1998) Comparison of Brånemark fixture integration and short-term survival using one-stage or two-stage surgery in completely and partially edentulous mandibles. Clin Oral Implants Res; 9: 131-135

Colvin, R.B. , Kradin, R.L. (1983) Are biologic activities of fibronectin controlled by alterations in its molecular form? Survey and Synthesis of Pathology Research 10-20

Cook, S.D., Kay, J.F., Thomas, K.A. , Jarcho, M. (1987) Interface mechanics and histology of titanium and hydroxylapatite-coated titanium for dental implant applications. Int J Oral Maxillofac Implants; 2: 15-22

Cordioli, G., Majzoub, Z., Piattelli, A. , Scarano, A. (2000) Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. Int J Oral Maxillofac Implants; 15: 668-674

Cowin, S.C. (1986) Wolff's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. *J Biomech Eng*; 108: 83-88

Creugers, N.H., Kreulen, C.M., Snoek, P.A. , De Kanter, R.J. (2000) A systematic review of single-tooth restorations supported by implants. *J Dent*; 28: 209-217

Dahlin, C., Andersson, L. , Linde, A. (1991) Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res*; 2: 159-165

Davarpanah, M., Martinez, H. , Tecucianu, J.F. (2000) Apical-coronal implant position: recent surgical proposals. Technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 865-872

Davies, J.E. (1996) In vitro modeling of the bone/implant interface. *Anat Rec*; 245: 426-445

Davies, J.E. (1998) Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont*; 11: 391-401

Davies, J.E. , Baldan, N. (1997) Scanning electron microscopy of the bone-bioactive implant interface. *J Biomed Mater Res*; 36: 429-440

Davies, J.E., Lowenberg, B. , Shiga, A. (1990) The bone-titanium interface in vitro. *J Biomed Mater Res*; 24: 1289-1306

De Bruyn, H., Collaert, B., Linden, U., Johansson, C. , Albrektsson, T. (1999) Clinical outcome of Screw Vent implants. A 7-year prospective follow-up study. *Clin Oral Implants Res*; 10: 139-148

De Leonardis, D., Garg, A.K., Pecora, G.E. , Andreana, S. (1997) Osseointegration of rough acid-etched implants: one-year follow-up of placement of 100 minimatic implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 65-73

Donath, K. (1988) Die Trenn-Dünnschliff-Technik zu Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. *Der Präparator*; 34: 197-206

Donath, K. (1992) Pathogenesis of bony pocket formation around dental implants. *J Dent Assoc S Afr*; 47: 204-208

Donath, K. (1993) Preparation of Histologic Sections (...) - grinding technique for hard tissues an other material not suitable to be sectioned by routine methods - Equipment an Methodical Performance. EXACT - Kulzer - Publication, Norderstedt

Donath, K. , Breuer, G.-A. (1982) A method for the study of uncalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawin and grindign) Technique. Journal of Oral Pathology; 11: 318-326

Donnenfeld, O.W., Hoag, P.M. , Weissman, D.P. (1970) A clinical study on the effects of osteoplasty. J Periodontol; 41: 131-141

Dziedzic, D. (1995). Effects of Implant Surface Topography on Osteoconduction. Toronto, Univ of Toronto

Eberhardt, A.W., Kim, B.S., Rigney, E.D., Kutner, G.L. , Harte, C.R. (1995) Effects of precoating surface treatments on fatigue of Ti-6Al-4V. J Appl Biomater; 6: 171-174

Eckert, S.E., Parein, A., Myshin, H.L. , Padilla, J.L. (1997) Validation of dental implant systems through a review of literature supplied by system manufacturers. J Prosthet Dent; 77: 271-279

Engquist, B., Nilson, H. , Astrand, P. (1995) Single-tooth replacement by osseointegrated Brånemark implants. A retrospective study of 82 implants. Clin Oral Implants Res; 6: 238-245

Ericson, I. (1997) Biologie und Pathologie des periimplantären Weichgewebes. Implanologie; 1: 7-18

Ericsson, I., Berglundh, T., Marinello, C., Liljenberg, B. , Lindhe, J. (1992) Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. Clin Oral Implants Res; 3: 99-103

Ericsson, I., Johansson, C.B., Bystedt, H. , Norton, M.R. (1994a) A histomorphometric evaluation of bone-to-implant contact on machine-prepared and roughened titanium dental implants. A pilot study in the dog. Clin Oral Implants Res; 5: 202-206

Ericsson, I., Lindhe, J., Rylander, H. , Okamoto, H. (1975) Experimental periodontal breakdown in the dog. Scand J Dent Res; 83: 189-192

Ericsson, I., Nilner, K., Klinge, B. , Glantz, P.O. (1996) Radiographical and histological characteristics of submerged and nonsubmerged titanium implants. An experimental study in the Labrador dog. Clin Oral Implants Res; 7: 20-26

Ericsson, I., Persson, L.G., Berglundh, T., Marinello, C.P., Lindhe, J. , Klinge, B. (1995) Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol*; 22: 255-261

Ericsson, I., Randow, K., Glantz, P.O., Lindhe, J. , Nilner, K. (1994b) Clinical and radiographical features of submerged and nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res*; 5: 185-189

Ericsson, I., Randow, K., Nilner, K. , Petersson, A. (1997) Some clinical and radiographical features of submerged and non-submerged titanium implants. A 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res*; 8: 422-426

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

Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U. , Thomsen, P. (1998b) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*; 106: 721-764

Esposito, M., Thomsen, P., Molne, J., Gretzer, C., Ericson, L.E. , Lekholm, U. (1997) Immunohistochemistry of soft tissues surrounding late failures of Brånemark implants. *Clin Oral Implants Res*; 8: 352-366

Feneis, H. (1952) Gefüge und Funktion des normalen Zahnfleisches. *Dtsch zahnärztl. Z*; 7: 467-468

Fiorellini, J.P., Buser, D., Paquette, D.W., Williams, R.C., Haghghi, D. , Weber, H.P. (1999) A radiographic evaluation of bone healing around submerged and non-submerged dental implants in beagle dogs. *J Periodontol*; 70: 248-254

Fiorellini, J.P., Martuscelli, G. , Weber, H.P. (1998) Longitudinal studies of implant systems. *Periodontol*; 17: 125-131

Flemmig, T. (1994) Infektionen bei osseointegrierten Implantaten - Hintergründe und klinische Implikationen. *Implantologie*; 1: 9-21

Frandsen, P.A., Christoffersen, H. , Madsen, T. (1984) Holding power of different screws in the femoral head. A study in human cadaver hips. *Acta Orthop Scand*; 55: 349-351

-
- Friedenstein, A.J. (1976) Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol*; 47: 327-359
- Fritz, M.E. (1996) Implant therapy II. *Ann Periodontol*; 1: 796-815
- Frost, H.M. (1963) Bone remodelling dynamics. CC Thomas, Springfield, IL
- Garant, P. , Cho, M.I. (1979) Histopathogenesis of spontaneous periodontal disease in conventional rats. I. Histometric histologic study. *J Periodontal Res*; 14: 297-309
- Garber, D.A. , Belser, U.C. (1995) Restoration-driven implant placement with restoration-generated site development. *Compend Contin Educ Dent*; 16: 796, 798-802, 804
- Gargiulo, A., Wentz, F. , Orban, B. (1961) Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol*; 32: 261-267
- Gotfredsen, K., Berglundh, T. , Lindhe, J. (2000) Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res*; 2: 120-128
- Gotfredsen, K., Rostrup, E., Hjorting-Hansen, E., Stoltze, K. , Budtz-Jorgensen, E. (1991) Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys. *Clin Oral Implants Res*; 2: 30-37
- Gotfredsen, K., Wennerberg, A., Johansson, C., Skovgaard, L.T. , Hjorting-Hansen, E. (1995) Anchorage of TiO₂-blasted, HA-coated, and machined implants: an experimental study with rabbits. *J Biomed Mater Res*; 29: 1223-1231
- Gottlander, M., Johansson, C.B. , Albrektsson, T. (1997) Short- and long-term animal studies with a plasma-sprayed calcium phosphate-coated implant. *Clin Oral Implants Res*; 8: 345-351
- Gould, T.R., Brunette, D.M. , Westbury, L. (1981) The attachment mechanism of epithelial cells to titanium in vitro. *J Periodontal Res*; 16: 611-616
- Gould, T.R., Westbury, L. , Brunette, D.M. (1984) Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent*; 52: 418-420
- Gross, M., Abramovich, I. , Weiss, E.I. (1999) Microleakage at the abutment-implant interface of osseointegrated implants: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 94-100

Gross, U.M. , Strunz, V. (1977) Surface staining of sawed sections of undecalcified bone containing alloplastic implants. *Stain Technol*; 52: 217-219

Hämmerle, C.H., Bragger, U., Burgin, W. , Lang, N.P. (1996) The effect of subcrestal placement of the polished surface of ITI implants on marginal soft and hard tissues. *Clin Oral Implants Res*; 7: 111-119

Hamp, S.E. , Lindberg, R. (1977) Histopathology of spontaneous periodontitis in dogs. *J Periodontal Res*; 12: 46-54

Hanisch, O., Cortella, C.A., Boskovic, M.M., James, R.A., Slots, J. , Wikesjo, U.M. (1997) Experimental peri-implant tissue breakdown around hydroxyapatite-coated implants. *J Periodontol*; 68: 59-66

Hansson, H.A., Albrektsson, T. , Brånemark, P.I. (1983) Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent*; 50: 108-113

Hansson, S. (1999) The implant neck: smooth or provided with retention elements. A biomechanical approach. *Clin Oral Implants Res*; 10: 394-405

Hansson, S. (2000a) Das biomechanische Konzept des Implantates ST, TiOblast. *dental praxis*; 17: 246-255

Hansson, S. (2000b) Implant-abutment interface: biomechanical study of flat top versus conical. *Clin Implant Dent Relat Res*; 2: 33-41

Hansson, S. (2000c) Surface roughness parameters as predictors of anchorage strength in bone: a critical analysis. *J Biomech*; 33: 1297-1303

Hansson, S. , Norton, M. (1999) The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model. *J Biomech*; 32: 829-836

Hashimoto, M., Akagawa, Y., Nikai, H. , Tsuru, H. (1989) Ultrastructure of the peri-implant junctional epithelium on single-crystal sapphire endosseous dental implant loaded with functional stress. *J Oral Rehabil*; 16: 261-270

Hermann, J.S., Buser, D., Schenk, R.K. , Cochran, D.L. (2000a) Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*; 71: 1412-1424

Hermann, J.S., Buser, D., Schenk, R.K., Higginbottom, F.L. , Cochran, D.L. (2000b) Biologic width around titanium implants. A physiologically formed and stable dimension over time. *Clin Oral Implants Res*; 11: 1-11

Hermann, J.S., Cochran, D.L., Nummikoski, P.V. , Buser, D. (1997) Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*; 68: 1117-1130

Hermann, J.S., Schoolfield, J.D., Nummikoski, P.V., Buser, D., Schenk, R.K. , Cochran, D.L. (2001) Crestal bone changes around titanium implants: a methodologic study comparing linear radiographic with histometric measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 16: 475-485

Hull, P.S., Soames, J.V. , Davies, R.M. (1984) Periodontal disease in a Beagle dog colony. *J Comp Pathol*; 84: 143-151

Iamoni, F., Rasperini, G., Trisi, P. , Simion, M. (1999) Histomorphometric analysis of a half hydroxyapatite-coated implant in humans: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 729-735

Ingber, J.S., Rose, L.F. , Coslet, J.G. (1977) The "biologic width"--a concept in periodontics and restorative dentistry. *Alpha Omegan*; 70: 62-65

Inoue, T., Cox, J.E., Pilliar, R.M. , Melcher, A.H. (1987) Effect of the surface geometry of smooth and porous-coated titanium alloy on the orientation of fibroblasts in vitro. *J Biomed Mater Res*; 21: 107-126

Isidor, F. (1997) Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res*; 8: 1-9

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

Jaffin, R.A. , Berman, C.L. (1991) The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol*; 62: 2-4

James, R.A. , Schultz, R.L. (1974) Hemidesmosomes and the adhesion of junctional epithelial cells to metal implants--a preliminary report. *Oral Implantol*; 4: 294-302

Jansen, J.A., Van Der Waerden, J.P. , De Groot, K. (1989) Epithelial reaction to percutaneous implant materials: in vitro and in vivo experiments. *J Invest Surg*; 2: 29-49

Jansen, V.K., Conrads, G. , Richter, E.J. (1997) Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 527-540

Jemt, T., Chai, J., Harnett, J., Heath, M.R., Hutton, J.E., Johns, R.B., Mckenna, S., Mcnamara, D.C., Van Steenberghe, D., Taylor, R., Watson, R.M. , Herrmann, I. (1996) A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 291-298

Johansson, C., Lausmaa, J., Ask, M., Hansson, H.A. , Albrektsson, T. (1989) Ultrastructural differences of the interface zone between bone and Ti 6Al 4V or commercially pure titanium. *J Biomed Eng*; 11: 3-8

Johansson, C.B. , Albrektsson, T. (1991) A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res*; 2: 24-29

Johansson, C.B., Hansson, H.A. , Albrektsson, T. (1990) Qualitative interfacial study between bone and tantalum, niobium or commercially pure titanium. *Biomaterials*; 11: 277-280

Johansson, C.B. , Morberg, P. (1995) Importance of ground section thickness for reliable histomorphometrical results. *Biomaterials*; 16: 91-95

Johansson, C.B., Sennerby, L. , Albrektsson, T. (1991) A removal torque and histomorphometric study of bone tissue reactions to commercially pure titanium and Vitallium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 437-441

Jung, Y.C., Han, C.H. , Lee, K.W. (1996) A 1-year radiographic evaluation of marginal bone around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 811-818

Karabuda, C., Sandalli, P., Yalcin, S., Steflik, D.E. , Parr, G.R. (1999) Histologic and histomorphometric comparison of immediately placed hydroxyapatite-coated and titanium plasma-sprayed implants: a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 510-515

Kawahara, H., Kawahara, D., Hashimoto, K., Takashima, Y. , Ong, J.L. (1998) Morphologic studies on the biologic seal of titanium dental implants. Report I. In vitro study on the epithelialization mechanism around the dental implant. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 457-464

Kieswetter, K., Schwartz, Z., Dean, D.D. , Boyan, B.D. (1996a) The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med*; 7: 329-345

Kieswetter, K., Schwartz, Z., Hummert, T.W., Cochran, D.L., Simpson, J., Dean, D.D. , Boyan, B.D. (1996b) Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. *J Biomed Mater Res*; 32: 55-63

Kirsch, A. , Donath, K. (1984) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Bedeutung der Mikromorphologie von Titanimplantatoberflächen. *Fortschritte der Zahnärztlichen Implantologie*; 1: 35-40

Kirsch, A., Neuendorff, G., Ackermann, K.L. , Nagel, R. (1999) Die Camlog-Verbindung. Voraussetzung für ein zuverlässiges implantatprothetisches Behandlungskonzept der Zahn-fürZahn-Restauration. *Die Quintessence*; 50: 1-18

Klokkevold, P.R., Johnson, P., Dadgostari, S., Caputo, A., Davies, J.E. , Nishimura, R.D. (2001) Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*; 12: 350-357

Klokkevold, P.R., Nishimura, R.D., Adachi, M. , Caputo, A. (1997) Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*; 8: 442-447

Kohal, R.J., De Larosa, M., Patrick, D., Hurzeler, M.B. , Caffesse, R.G. (1999) Clinical and histologic evaluation of submerged and nonsubmerged hydroxyapatite-coated implants: a preliminary study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 824-834

Kois, J.C. (1994) Altering gingival levels: the restorative connection. I. Biologic variables. *J Esthet Dent*; 6: 3-9

Krekeler, S. (1997) Das periimplantäre Gewebe am belasteten Titanimplantat ad modum Bränemark - eine histomorphometrische, tierexperimentelle Studie. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin. Abteilung für Oralpathologie, Prof. K. Donath, Universität Hamburg

Lang, N. (1992) Implant dentistry: choice of system and clinical management. Biological aspects. In: Wilson, T.J., Kormann, K. , Newman, M.: *Advances in periodontics*. Quintessence Publisher, Chicago

Lang, N.P., Bragger, U., Walther, D., Beamer, B. , Kornman, K.S. (1993) Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res*; 4: 2-11

Lazzara, R.J., Porter, S.S., Testori, T., Galante, J. , Zetterqvist, L. (1998) A prospective multicenter study evaluating loading of osseotite implants two months after placement: one-year results. *J Esthet Dent*; 10: 280-289

Lazzara, R.J., Testori, T., Trisi, P., Porter, S.S. , Weinstein, R.L. (1999) A human histologic analysis of osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 19: 117-129

Ledermann, P.D. (1985) [Clinical aspects, radiology and histology of an excised TPS-screw implant. I: Clinical aspects]. *Quintessenz*; 36: 19-31

Ledermann, P.D., Kallenberger, A., Rahn, B.A. , Steinmann, S. (1985) [Clinical aspects, radiology, and histology of an excised TPS-screw implant. II. Radiology]. *Quintessenz*; 36: 251-261

Ledermann, P.D., Schenk, R.K. , Buser, D. (1998) Long-lasting osseointegration of immediately loaded, bar-connected TPS screws after 12 years of function: a histologic case report of a 95-year-old patient. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 18: 552-563

Lekholm, U., Adell, R., Lindhe, J., Brånemark, P.I., Eriksson, B., Rockler, B., Lindvall, A.M. , Yoneyama, T. (1986a) Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 15: 53-61

Lekholm, U., Ericsson, I., Adell, R. , Slots, J. (1986b) The condition of the soft tissues at tooth and fixture abutments supporting fixed bridges. A microbiological and histological study. *J Clin Periodontol*; 13: 558-562

Lekholm, U., Van Steenberghe, D., Herrmann, I., Bolender, C., Folmer, T., Gunne, J., Henry, P., Higuchi, K., Laney, W.R. , Linden, U. (1994) Osseointegrated Implants in the treatment of partially edentulous jaws: A prospective 5-year multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 9: 627-635

Leonhardt, A., Adolfsson, B., Lekholm, U., Wikstrom, M. , Dahlen, G. (1993) A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*; 4: 113-120

Leonhardt, A., Berglundh, T., Ericsson, I. , Dahlen, G. (1992) Putative periodontal pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*; 3: 112-119

Levine, H.L. , Stahl, S.S. (1972) Repair following periodontal flap surgery with the retention of gingival fibers. *J Periodontol*; 43: 99-103

Liljenberg, B., Gualini, F., Berglundh, T., Tonetti, M. , Lindhe, J. (1996) Some characteristics of the ridge mucosa before and after implant installation. A prospective study in humans. *J Clin Periodontol*; 23: 1008-1013

Liljenberg, B., Gualini, F., Berglundh, T., Tonetti, M. , Lindhe, J. (1997) Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol*; 24: 119-123

Lindhe, J. , Berglundh, T. (1998) The interface between the mucosa and the implant. *Periodontol 2000*; 17: 47-54

Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B. , Marinello, C. (1992) Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*; 3: 9-16

Lindhe, J. , Ericsson, I. (1978) Effect of ligature placement and dental plaque on periodontal tissue breakdown in the dog. *J Periodontol*; 49: 343-350

Lindhe, J. , Rylander, H. (1975) Experimental gingivitis in young dogs. *Scand J Dent Res*; 83: 314-326

Lindhe, J., Schroeder, H.E., Page, R.C., Munzel-Pedrazzoli, S. , Hugoson, A. (1974) Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *J Periodontal Res*; 9: 314-330

Listgarten, M.A. (1996) Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *Anat Rec*; 245: 410-425

Listgarten, M.A., Buser, D., Steinemann, S.G., Donath, K., Lang, N.P. , Weber, H.P. (1992) Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. *J Dent Res*; 71: 364-371

Listgarten, M.A. , Ellegaard, B. (1972) Experimental gingivitis in rhesus monkeys. *J Periodontal Res* 13

Listgarten, M.A. , Lai, C.H. (1975) Ultrastructure of the intact interface between an endosseous epoxy resin dental implant and the host tissues. *J Biol Buccale*; 3: 13-28

Listgarten, M.A., Lang, N.P., Schroeder, H.E., Schroeder, A. (1991) Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants [corrected and republished with original paging, article originally printed in *Clin Oral Implants Res* 1991 Jan-Mar;2(1):1-19]. *Clin Oral Implants Res*; 2: 1-19

Lohmann, C.H., Sagun, R., Jr., Sylvia, V.L., Cochran, D.L., Dean, D.D., Boyan, B.D., Schwartz, Z. (1999) Surface roughness modulates the response of MG63 osteoblast-like cells to 1,25-(OH)₂D₃ through regulation of phospholipase A₂ activity and activation of protein kinase A. *J Biomed Mater Res*; 47: 139-151

Mackenzie, I.C., Hill, M.W. (1984) Connective tissue influences on patterns of epithelial architecture and keratinization in skin and oral mucosa of the adult mouse. *Cell Tissue Res*; 235: 551-559

Mackenzie, I.C., Tonetti, M.S. (1995) Formation of normal gingival epithelial phenotypes around osseointegrated oral implants in humans. *J Periodontol*; 66: 933-943

Marinello, C.P., Berglundh, T., Ericsson, I., Klinge, B., Glantz, P.O., Lindhe, J. (1995) Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol*; 22: 475-479

Maroudas, N.G., Sugimoto, Y., Kawahara, H., Van Der Valk, P., Van Pelt, A.W., Busscher, H.J., De Jong, H.P., Wildevuur, C.R., Arends, J., Baier, R.E., Meyer, A.E., Natiella, J.R., Natiella, R.R., Carter, J.M., Schakenraad, J.M., Lampin, M., Warocquier, C., Legris, C., Degrange, M., Sigot-Luizard, M.F., Schroeder, A., Pohler, O., Sutter, F., Weingart, D., Steinemann, S., Schilli, W., Strub, J.R., Hellerich, U., Assenmacher, J., Simpson, J., Thomas, K.A., Kay, J.F., Cook, S.D., Jarcho, M., Wong, M., Eulenberger, J., Schenk, R., Hunziker, E., Soballe, K., De Lange, G.L., Donath, K., Block, M.S., Gardiner, D., Kent, J.N., Misiek, D.J., Finger, I.M., Guerra, L., Saadoun, A.P., Legall, M.L., Karabuda, C., Sandalli, P., Yalcin, S., Steflik, D.E., Parr, G.R., Gottlander, M., Albrektsson, T., Rohrer, M.D., Sobczak, R.R., Prasad, H.S., Morris, H.F., Piattelli, A., Scarano, A., Dalla Nora, A., De Bona, G., Favero, G.A., Piattelli, M. (1975) Adhesion and spreading of cells on charged surfaces

Effect on the adhesion and locomotion of mouse fibroblasts by their interacting with differently charged substrates. A quantitative study by ultrastructural method

Cellular responses to implant materials: biological, physical and chemical factors

Interaction of fibroblasts and polymer surfaces: relationship between surface free energy and fibroblast spreading

Surface properties determine bioadhesive outcomes: methods and results

The influence of substratum surface free energy on growth and spreading of human fibroblasts in the presence and absence of serum proteins

Correlation between substratum roughness and wettability, cell adhesion, and cell migration

[Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer]

Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region

The effect of surface macrotecture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials

Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone

Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. Mechanical and histological studies in dogs

Interface between bone tissue and implants of solid hydroxyapatite or hydroxyapatite-coated titanium implants

Hydroxyapatite-coated cylindrical implants in the posterior mandible: 10-year observations

Clinical results and guidelines on Steri-Oss endosseous implants

Histologic and histomorphometric comparison of immediately placed hydroxyapatite-coated and titanium plasma-sprayed implants: a pilot study in dogs

Histomorphometric studies of hydroxylapatite-coated and uncoated CP titanium threaded implants in bone

Postmortem histologic evaluation of mandibular titanium and maxillary hydroxyapatite-coated implants from 1 patient

Microscopical features in retrieved human Brånemark implants: a report of 19 cases

Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Theor Biol*; 49: 417-424

Martin, J.Y., Schwartz, Z., Hummert, T.W., Schraub, D.M., Simpson, J., Lankford, J., Jr., Dean, D.D., Cochran, D.L., Boyan, B.D. (1995) Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *J Biomed Mater Res*; 29: 389-401

Martin, R.B., Burr, D.B. (1988a) Fatigue in bone. In: *Structure, function and adaption of compact bone*. Raven Press, New York, 186-213

Martin, R.B., Burr, D.B. (1988b) The formation of secondary osteons. In: *Structure, function and adaption of compact bone*. Raven Press, New York, 105-142

Matsson, L., Attstrom, R. (1979a) Development of experimental gingivitis in the juvenile and adult beagle dog. *J Clin Periodontol*; 6: 186-193

Matsson, L., Attstrom, R. (1979b) Histologic characteristics of experimental gingivitis in the juvenile and adult beagle dog. *J Clin Periodontol*; 6: 334-350

Matsuo, M., Nakamura, T., Kishi, Y., Takahashi, K. (1999) Microvascular changes after placement of titanium implants: scanning electron microscopy observations of machined and titanium plasma-sprayed implants in dogs. *J Periodontol*; 70: 1330-1338

Maynard, J.G., Jr., Wilson, R.D. (1979) Physiologic dimensions of the periodontium significant to the restorative dentist. *J Periodontol*; 50: 170-174

Mckinney, R.V., Jr., Steflik, D.E., Koth, D.L. (1985) Evidence for a junctional epithelial attachment to ceramic dental implants. A transmission electron microscopic study. *J Periodontol*; 56: 579-591

Mckinney, R.V., Jr., Steflik, D.E., Koth, D.L. (1988) The epithelium dental implant interface. *J Oral Implantol*; 13: 622-641

Meffert, R.M. (1992) How to treat ailing and failing implants. *Implant Dent*; 1: 25-33

Mericske-Stern, R., Steinlin Schaffner, T., Marti, P., Geering, A.H. (1994) Peri-implant mucosal aspects of ITI implants supporting overdentures. A five-year longitudinal study. *Clin Oral Implants Res*; 5: 9-18

Mombelli, A., Van Oosten, M.A., Schurch, E., Jr., Land, N.P. (1987) The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*; 2: 145-151

Moon, I.S., Berglundh, T., Abrahamsson, I., Linder, E., Lindhe, J. (1999) The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*; 26: 658-663

Nevins, M., Cappetta, E.A. (1999) Die Biologische Breite: Prävention der Rezession. In: Nevins, M., Mellonig, J.T., Cappetta, E.G.H.: *Parodontaltherapie. Erfolgreiche klinische Methoden*. Quintessenz, Berlin, Bd. I: 305-316

Nevins, M., Skurow, H.M. (1984) Periodontics and restorative dentistry: the clinical interrelationship. *Cda J*; 12: 101-105

Nordin, T., Jonsson, G., Nelvig, P., Rasmusson, L. (1998) The use of a conical fixture design for fixed partial prostheses. A preliminary report. *Clin Oral Implants Res*; 9: 343-347

Norton, M.R. (1998) Marginal bone levels at single tooth implants with a conical fixture design. The influence of surface macro- and microstructure. *Clin Oral Implants Res*; 9: 91-99

Oakley, E., Rhyu, I.C., Karatzas, S., Gandini-Santiago, L., Nevins, M. , Caton, J. (1999) Formation of the biologic width following crown lengthening in nonhuman primates. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 19: 529-541

Orsini, G., Assenza, B., Scarano, A., Piattelli, M. , Piattelli, A. (2000a) Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 779-784

Orsini, G., Fanali, S., Scarano, A., Petrone, G., Di Silvestro, S. , Piattelli, A. (2000b) Tissue reactions, fluids, and bacterial infiltration in implants retrieved at autopsy: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 283-286

Osborn, J.F. (1979) [Biomaterials and their application to implantation]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*; 89: 1138-1139

Osborn, J.F., Newesley, H. (1980) Dynamic aspects of the implant-bone interface. In: Heimke G (ed). *Dental Implants - Materials and Systems*. Munich, Carl Hanser: 111-123

Page, R.C. (1998) The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*; 3: 108-120

Page, R.C., Ammons, W.F., Schectman, L.R. , Dillingham, L.A. (1974) Collagen fibre bundles of the normal marginal g-ngiva in the marmoset. *Arch Oral Biol*; 19: 1039-1043

Page, R.C. , Schroeder, H.E. (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*; 34: 235-249

Page, R.C. , Schroeder, H.E. (1981) Spontaneous chronic periodontitis in adult dogs. A clinical and histopathological survey. *J Periodontol*; 52: 60-73

Page, R.C. , Schroeder, H.E. (1982) *Periodontitis in Man and Other Animals*. Karger, Basel, ISBN 3-8055-2479-x

Palacci, P., Ericsson, I., Engstrad, P. , Rangert, B. (1995) *Optimal Implant Positioning & Soft Tissue Management for the Brånemark System(R)*. Quintessence, Chicago

Palmer, R.M., Palmer, P.J. , Smith, B.J. (2000) A 5-year prospective study of Astra single tooth implants. *Clin Oral Implants Res*; 11: 179-182

Palmer, R.M., Smith, B.J., Palmer, P.J. , Floyd, P.D. (1997) A prospective study of Astra single tooth implants. *Clin Oral Implants Res*; 8: 173-179

Park, J.Y. , Davies, J.E. (2000) Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res*; 11: 530-539

Parma-Benfenali, S., Fugazzoto, P.A. , Ruben, M.P. (1985) The effect of restorative margins on the postsurgical development and nature of the periodontium. Part I. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 5: 30-51

Parr, G.R., Steflik, D.E., Sisk, A.L. , Aguero, A. (1988) Clinical and histological observations of failed two-stage titanium alloy basket implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 3: 49-56

Payne, W.A., Page, R.C., Ogilvie, A.L. , Hall, W.B. (1975) Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res*; 10: 51-64

Pennel, B.M., King, K.O., Wilderman, M.N. , Barron, J.M. (1967) Repair of the alveolar process following osseous surgery. *J Periodontol*; 38: 426-431

Persson, L.G., Lekholm, U., Leonhardt, A., Dahlen, G. , Lindhe, J. (1996) Bacterial colonization on internal surfaces of Brånemark system implant components. *Clin Oral Implants Res*; 7: 90-95

Pham, A.N., Fiorellini, J.P., Paquette, D., Williams, R.C. , Weber, H.P. (1994) Longitudinal radiographic study of crestal bone levels adjacent to non-submerged dental implants. *J Oral Implantol*; 20: 26-34

Piatelli, A., Manzon, L., Scarano, A., Paolantonio, M. , Piatelli, M. (1998) Histologic and Histomorphometric Analysis of the Bone Response to Machined and Sandblasted Titanium Implants: An Experimental Study in Rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 805-810

Piattelli, A., Degidi, M., Marchetti, C. , Scarano, A. (1997a) Histologic analysis of the interface of a titanium implant retrieved from a nonvascularized mandibular block graft after a 10-month loading period. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 840-843

Piattelli, A., Emanuelli, M., Scarano, A. , Trisi, P. (1996) A histologic study of nonsubmerged titanium plasma-sprayed screw implants retrieved from a patient: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 16: 138-147

Piattelli, A., Manzon, L., Scarano, A., Paolantonio, M., Piattelli, M. (1998a) Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 805-810

Piattelli, A., Scarano, A., Piattelli, M. (1998b) Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Periodontol*; 69: 178-184

Piattelli, A., Scarano, A., Piattelli, M., Bertolai, R., Panzoni, E. (1997b) Histologic aspects of the bone and soft tissues surrounding three titanium non-submerged plasma-sprayed implants retrieved at autopsy: a case report. *J Periodontol*; 68: 694-700

Piattelli, A., Scarano, A., Piattelli, M., Vaia, E., Matarasso, S. (1999) A microscopical evaluation of 24 retrieved failed hollow implants. *Biomaterials*; 20: 485-489

Piattelli, A., Trisi, P. (1993) Microscopic and chemical analysis of bone-hydroxyapatite interface in a human retrieved implant. A case report. *J Periodontol*; 64: 906-909

Piattelli, A., Trisi, P., Romasco, N., Emanuelli, M. (1993) Histologic analysis of a screw implant retrieved from man: influence of early loading and primary stability. *J Oral Implantol*; 19: 303-306

Pilliar, R.M., Deporter, D.A., Watson, P.A., Pharoah, M., Chipman, M., Valiquette, N., Carter, S., De Groot, K. (1991a) The effect of partial coating with hydroxyapatite on bone remodeling in relation to porous-coated titanium-alloy dental implants in the dog. *J Dent Res*; 70: 1338-1345

Pilliar, R.M., Deporter, D.A., Watson, P.A., Valiquette, N. (1991b) Dental implant design--effect on bone remodeling. *J Biomed Mater Res*; 25: 467-483

Pontoriero, R., Tonelli, M.P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S.R., Lang, N.P. (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*; 5: 254-259

Proussaefs, P.T., Tatakis, D.N., Lozada, J., Caplanis, N., Rohrer, M.D. (2000) Histologic evaluation of hydroxyapatite-coated root-form implant retrieved after 7 years in function: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 438-443

Quirynen, M., Naert, I., Van Steenberghe, D. (1992) Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Brånemark system. *Clin Oral Implants Res*; 3: 104-111

Quirynen, M., Naert, I., Van Steenberghe, D., Teerlinck, J., Dekeyser, C. , Theuniers, G. (1991) Periodontal aspects of osseointegrated fixtures supporting an overdenture. A 4-year retrospective study. *J Clin Periodontol*; 18: 719-728

Quirynen, M. , Van Steenberghe, D. (1993) Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res*; 4: 158-161

Rangert, B., Krogh, P.H., Langer, B. , Van Roekel, N. (1995) Bending overload and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 10: 326-334

Rhineland, F. (1972) Circulation of bone. In: Bourne, G.H.: *The Biochemistry and Physiology of Bone*. Academic Press, New York, 1-77

Rich, A. , Harris, A.K. (1981) Anomalous preferences of cultured macrophages for hydrophobic and roughened substrata. *J Cell Sci*; 50: 1-7

Roberts, W.E. (1988) Bone tissue interface. *J Dent Educ*; 52: 804-809

Rohrer, M.D., Bulard, R.A. , Patterson, M.K., Jr. (1995) Maxillary and mandibular titanium implants 1 year after surgery: histologic examination in a cadaver. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 10: 466-473

Rohrer, M.D., Sobczak, R.R., Prasad, H.S. , Morris, H.F. (1999) Postmortem histologic evaluation of mandibular titanium and maxillary hydroxyapatite-coated implants from 1 patient. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 579-586

Romanos, G.E., Schroter-Kermani, C., Weingart, D. , Strub, J.R. (1995) Health human periodontal versus peri-implant gingival tissues: an immunohistochemical differentiation of the extracellular matrix. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 10: 750-758

Rosenberg, E.S., Torosian, J.P. , Slots, J. (1991) Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res*; 2: 135-144

Rovin, S., Costich, E. , Gordon, H. (1966) The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. *J Periodontal Res*; 1: 193-203

Rufenacht, C.R. (1990) Estetic management of the dentogingival unit. In: Rufenacht, C.R.: *Fundamentals of esthetics*. Quintessenz, Berlin, S. 225-235

Ruggeri, A., Franchi, M., Marini, N., Trisi, P. , Piatelli, A. (1992) Supracrestal circular collagen fiber network around osseointegrated nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res*; 3: 169-175

Saadoun, A.P. , Legall, M.L. (1992) Clinical results and guidelines on Steri-Oss endosseous implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 12: 486-495

Salvi, G.E. , Lang, N.P. (2001) Changing paradigms in implant dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*; 12: 262-272

Sanavi, F., Weisgold, A.S. , Rose, L.F. (1998) Biologic width and its relation to periodontal biotypes. *J Esthet Dent*; 10: 157-163

Sanz, M., Alandez, J., Lazaro, P., Calvo, J.L., Quirynen, M. , Van Steenberghe, D. (1991) Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res*; 2: 128-134

Sanz, M., Newman, M.G., Nachnani, S., Holt, R., Stewart, R. , Flemmig, T. (1990) Characterization of the subgingival microbial flora around endosteal sapphire dental implants in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 5: 247-253

Schenk, R.K. , Buser, D. (1998) Osseointegration: a reality. *Periodontol 2000*; 17: 22-35

Schroeder, A. , Buser, D. (1994) Gewebsreaktionen. In: Schroeder, A., Sutter, F., Buser, D. , Krekeler, G.: (Hg.) *Orale Implantologie. Allgemeine Grundlagen und ITI-System. 2. neubearb. und erw. Aufl.*, Thieme, Stuttgart, S. 118-229

Schroeder, A., Pohler, O. , Sutter, F. (1976) [Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*; 86: 713-727

Schroeder, A., Sutter, F., Buser, D. , Krekeler, G.H. (1994) *Orale Implantologie. Allgemeine Grundlagen und ITI-System. 2. neubearb. und erw. Aufl.*, Thieme, Stuttgart, ISBN: 3-13-716102-9

Schroeder, A., Van Der Zypen, E., Stich, H. , Sutter, F. (1981) The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg*; 9: 15-25

Schroeder, H.E. (1991) *Pathobiologie oraler Strukturen. 2. Aufl.*, Karger, Basel, 166

Schroeder, H.E. , Lindhe, J. (1975) Conversion of stable established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. *Arch Oral Biol*; 20: 775-782

Schroeder, H.E., Lindhe, J., Hugoson, A. , Munzel-Pedrazzoli, S. (1973) Structural constituents of clinically normal and slightly inflamed dog gingiva. A morphometric study. *Helv Odontol Acta*; 17: 70-83

Schwartz, Z., Martin, J.Y., Dean, D.D., Simpson, J., Cochran, D.L. , Boyan, B.D. (1996) Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res*; 30: 145-155

Sennerby, L., Ericson, L.E., Thomsen, P., Lekholm, U. , Astrand, P. (1991) Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clin Oral Implants Res*; 2: 103-111

Seymour, G.J., Gemmell, E., Lenz, L.J., Henry, P., Bower, R. , Yamazaki, K. (1989) Immunohistologic analysis of the inflammatory infiltrates associated with osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 4: 191-198

Siegele, D. , Soltesz, U. (1989) Numerical investigations of the influence of implant shape on stress distribution in the jaw bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 4: 333-340

Simpson, J. , Snetivy, D. (1998). *Die ITI Straumann SLA-Oberfläche*. Waldenburg, Institut Straumann AG

Smith, D.E. , Zarb, G.A. (1989) Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*; 62: 567-572

Squier, C.A. , Collins, P. (1981) The relationship between soft tissue attachment, epithelial downgrowth and surface porosity. *J Periodontal Res*; 16: 434-440

Stanley, H.R. (1955) The cyclic phenomenon of periodontitis. *Oral Surg*; 8: pp. 598-610

Steflik, D.E., Mckinney, R.V., Sisk, A.L., Koth, D.L., Singh, B.B. , Parr, G.R. (1990) Ultrastructural investigations of the bone and fibrous connective tissue interface with endosteal dental implants. *Scanning Microsc*; 4: 1039-1047; discussion on 1047-1038

Steflik, D.E., Mckinney, R.V., Sisk, A.L., Parr, G.R. , Marshall, B.L. (1991) Dental implants retrieved from humans: a diagnostic light microscopic review of the findings in seven cases of failure. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 147-153

Steflik, D.E. , Meenaghan, M. (1998) Introduction: surface and coating variability on implanted biomaterials. *Implant Dent*; 7: 301-302

Steflik, D.E., Parr, G.R., Singh, B.B., Lake, F.T., Sisk, A.L., Howell, F.V. , Shelton, T.W. (1994) Light microscopic and scanning electron microscopic analyses of dental implants retrieved from humans. *J Oral Implantol*; 20: 8-24

Strong, J.T., Misch, C.E., Bidez, M.W. , Nalluri, P. (1998) Functional surface area. Thread-form parameter optimization for implant body design. *Compend Contin Educ Dent*; 19 (special issue): 4-9

Strub, J.R. (1986) Langzeitprognose von enossalen Implantaten unter spezieller Berücksichtigung von periimplantären, materialkundlichen und okklusalen Gesichtspunkten. Quintessenz, Berlin, ISBN 3 87652 842 9

Strub, J.R. (1998). *Implantologie Trends 2000 "Kürzere Einheilzeiten - höhere Erfolgsquote - schnellere Knochenregeneration!"* BDIZ konkret

Strub, J.R., Türp, J.C., Witkowski, S., Hürzeler, M.B., Kern, M. (1994) Einführung in die dentale Implantologie. Strub, J.R., Türp, J.C., Witkowski, S., Hürzeler, M.B., Kern, M. Curriculum Prothetik. Bänder I-III. 1. Aufl., Quintessenz, Berlin, ISBN 3-87652-522-X; Band III: S. 1069-1163

Strunz, V. , Gross, U.M. (1982) Histologische Untersuchungen an einem belasteten intramobilien Zylinderimplantat. *Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir*; 2: 129-135

Sugimoto, Y. (1981) Effect on the adhesion and locomotion of mouse fibroblasts by their interacting with differently charged substrates. A quantitative study by ultrastructural method. *Exp Cell Res*; 135: 39-45

Sutter, F., Weber, H., Sorensen, J. , Belser, U.C. (1993) Das neue restaurative Konzept des ITI-Dentalimplantat-Systems: Desing und Konstruktion. *Internationales Journal für Parodontologie und Restaurative Zahnheilkunde*; 13: 394-417

Sykaras, N., Iacopino, A.M., Marker, V.A., Triplett, R.G. , Woody, R.D. (2000) Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15: 675-690

Takeshita, F., Iyama, S., Ayukawa, Y., Suetsugu, T. , Oishi, M. (1997) Failing hollow implants examined by light microscopy and image processing. *J Periodontol*; 68: 293-298

Takeshita, F., Suetsugu, T., Higuchi, Y. , Oishi, M. (1996) Histologic study of failed hollow implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 245-250

Tal, H. (1984) Relationship between the interproximal distance of roots and the prevalence of intrabony pockets. *J Periodontol*; 55: 604-607

Tal, H., Soldinger, M., Dreiangel, A. , Pitaru, S. (1988) Responses to periodontal injury in the dog: removal of gingival attachment and supracrestal placement of amalgam restorations. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 8: 44-55

Tarnow, D.P., Cho, S.C. , Wallace, S.S. (2000) The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol*; 71: 546-549

Ten Bruggenkate, C.M., Asikainen, P., Foitzik, C., Krekeler, G. , Sutter, F. (1998) Short (6-mm) nonsubmerged dental implants: results of a Multicenter clinical trial of 1 to 7 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13: 791-798

Thomas, K.A. , Cook, S.D. (1985) An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. *J Biomed Mater Res*; 19: 875-901

Thomas, K.A., Kay, J.F., Cook, S.D. , Jarcho, M. (1987) The effect of surface macrotecture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J Biomed Mater Res*; 21: 1395-1414

Tillmanns, H.W., Hermann, J.S., Cagna, D.R., Burgess, A.V. , Meffert, R.M. (1997) Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part I. Clinical evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 611-620

Tonetti, M. (1996) Peri-implantitis: biological considerations. *J Parodontol Implantol Oral*; 15: 269-284

Tonetti, M. (1998) Risk factors for Osseointegration. *Periodontol 2000*; 17: 55-62

Tonetti, M.S., Imboden, M., Gerber, L. , Lang, N.P. (1995) Compartmentalization of inflammatory cell phenotypes in normal gingiva and peri-implant keratinized mucosa. *J Clin Periodontol*; 22: 735-742

Tonetti, M.S. , Schmid, J. (1994) Pathogenesis of implant failures. *Periodontol 2000*; 4: 127-138

Traversy, M.C. , Birek, P. (1992) Fluid and microbial leakage of implant-abutment assembly in vitro (abstract 1909). *J Dent Res*; 71: 754

Trisi, P., Rao, W. , Rebaudi, A. (1999) A histometric comparison of smooth and rough titanium implants in human low-density jawbone. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 14: 689-698

Vacek, J.S., Gher, M.E., Assad, D.A., Richardson, A.C. , Giambarresi, L.I. (1994) The dimensions of the human dentogingival junction. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 14: 154-165

Vaillancourt, H., Pilliar, R.M. , Mccammond, D. (1996) Factors affecting crestal bone loss with dental implants partially covered with a porous coating: a finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 351-359

Van Der Velden, U. (1982) Regeneration of the interdental soft tissues following denudation procedures. *J Clin Periodontol*; 9: 455-459

Van Steenberghe, D., Klinge, B., Linden, U., Quirynen, M., Herrmann, I. , Garpland, C. (1993) Periodontal indices around natural and titanium abutments: a longitudinal multicenter study. *J Periodontol*; 64: 538-541

Van Steenberghe, D., Naert, I., Jacobs, R. , Quirynen, M. (1999) Influence of inflammatory reactions vs. occlusal loading on peri-implant marginal bone level. *Adv Dent Res*; 13: 130-135

Von Arx, T. , Kurt, B. (1999) Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res*; 10: 24-33

Waerhaug, J. (1976) Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as observed in autopsy material. *J Periodontol*; 47: 636-642

Waerhaug, J. (1978) Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *J Periodontol*; 49: 119-134

Waerhaug, J. (1979) The infrabony pocket and its relationship to trauma from occlusion and subgingival plaque. *J Periodontol*; 50: 355-365

Walter, J.B. (1976) Wound healing. *J Otolaryngol*; 5: 171-176

Warrer, K., Buser, D., Lang, N.P. , Karring, T. (1995) Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res*; 6: 131-138

Weber, H.P., Buser, D., Donath, K., Fiorellini, J.P., Doppalapudi, V., Paquette, D.W. , Williams, R.C. (1996) Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non-submerged unloaded titanium dental implants. A histometric study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*; 7: 11-19

Weber, H.P., Buser, D., Fiorellini, J.P. , Williams, R.C. (1992) Radiographic evaluation of crestal bone levels adjacent to nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res*; 3: 181-188

Weingart, D., Steinemann, S., Schilli, W., Strub, J.R., Hellerich, U., Assenmacher, J. , Simpson, J. (1994) Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 23: 450-452

Wennerberg, A., Albrektsson, T., Andersson, B. , Krol, J.J. (1995) A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implants Res*; 6: 24-30

Wennerberg, A., Albrektsson, T., Johansson, C. , Andersson, B. (1996a) Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials*; 17: 15-22

Wennerberg, A., Albrektsson, T. , Lausmaa, J. (1996b) Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75-microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res*; 30: 251-260

Wennerberg, A., Ektessabi, A., Albrektsson, T., Johansson, C. , Andersson, B. (1997) A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 12: 486-494

Wennerberg, A., Hallgren, C., Johansson, C. , Danelli, S. (1998) A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clin Oral Implants Res*; 9: 11-19

Wheeler, S.L. (1996) Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 11: 340-350

Wilderman, M.N., Pennel, B.M., King, K. , Barron, J.M. (1970) Histogenesis of repair following osseous surgery. *J Periodontol*; 41: 551-565

Wilke, H.J., Claes, L. , Steinemann, S. (1990) The influence of various titanium surfaces on the interface shear strength between implants and bone. *Adv Biomater*; 9: 309-311

Wiskott, H.W. , Belser, U.C. (1999) Lack of integration of smooth titanium surfaces: a working hypothesis based on strains generated in the surrounding bone. *Clin Oral Implants Res*; 10: 429-444

Wolff, J. (1892) *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Hirschwald A., Berlin

Wong, M., Eulenberger, J., Schenk, R. , Hunziker, E. (1995) Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res*; 29: 1567-1575