

**Aus der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Würzburg**

**Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. J. Reuther

**Untersuchungen zur vollständigen Knochenmineralisation am teilosteotomierten
Oberkiefer beim Neuseeländer-Kaninchen**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von
Birgit Budde
aus Hagen / Westfalen**

Würzburg, Juni 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. J. S. Bill

Korreferent: Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. nat. habil. Roger Thull

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2004

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Anatomie des Kaninchenoberkiefers.....	2
1.3	Heilung von Extraktionswunden.....	3
1.4	Osteodensitometrie	5
2	Material und Methoden.....	6
2.1	Versuchstiere	6
2.2	Versuchsanordnung	7
2.2.1	Ersteingriff - Extraktion.....	7
2.2.2	Zweiteingriff - Trepanationsbohrung	9
2.2.3	Opferung der Tiere.....	11
2.3	Periphere Quantitative Computertomographie	11
2.3.1	Technische Grundlagen	11
2.3.2	Untersuchungsparameter des XCT 2000	13
2.4	Statistik	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Bildliche Darstellung	16
3.2	Datentechnische Ergebnisse	18
3.2.1	Ergebnisse Gruppe 1 (Extraktion).....	18
3.2.2	Ergebnisse Gruppe 2 (Extraktion - Trepanation).....	19
3.2.3	Vergleichende Gegenüberstellung von Gruppe 1 und Gruppe 2.....	20
3.3	Statistische Auswertung	21
3.4	Zusammenfassung	22
4	Diskussion.....	23
4.1	Operationen	23
4.2	Computertomographie	24
4.3	Ergebnisse.....	25
5	Zusammenfassung	29
6	Literatur	30

1 Einleitung

1.1 Einführung

In den vergangenen vier Jahrzehnten hat sich die zahnärztliche Implantologie zu einem standardisierten Verfahren entwickelt. Um bei schwierigen anatomischen Verhältnissen eine suffiziente Versorgung zu gewährleisten, wurden eine Reihe von Verfahren entwickelt, wie die Sinusbodenelevation und die knöcherne Augmentation zur Verbesserung des Knochenangebots im Implantatlager. Bei dünnem kortikalem Knochen und spärlich ausgeprägter Spongiosa tritt häufig das Problem eines insuffizienten Implantatlagers auf. Dabei ist der Oberkiefer öfter betroffen als der Unterkiefer. Dies führt vielfach zu einem Verlust des Implantats, obwohl keine pathologischen Veränderungen des Knochens vorliegen. Deshalb erscheint der Oberkieferalveolarfortsatz im Gegensatz zum Unterkieferalveolarfortsatz für die dentale Implantologie häufig schlechter geeignet (JENSEN 1989).

Die Beobachtung, dass nach Verlust alloplastischer Materialien aus spongiösem Knochen, der daraus resultierenden Knochenheilung und Ausbildung eines trabekulären Kallus, ein sehr gutes Knochenlager entsteht, führten zu folgender Hypothese: Es besteht die Möglichkeit, durch Bohrung (Vorbohrung / Provokationsbohrung) in spongiösem Knochen die Bildung eines trabekulären Kalluslagers zu induzieren. Dieser wäre dann für die Aufnahme dentaler Implantate besser geeignet (LUNDGREN et al. 1995; LUNDGREN et al. 1997).

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Überprüfung der oben genannten Hypothese, der zufolge der spongiöse Knochen nach einer provozierten Regenerationsleistung eine stabilere trabekuläre Struktur aufweist, die der Aufnahme und dem Erhalt von Dentalimplantaten dienlich sein kann.

Hierfür wurde ein tierexperimentelles Modell am Kaninchenoberkiefer entwickelt.

1.2 Anatomie des Kaninchenoberkiefers

Das Kaninchen (*Lepus timidus*, Leporidae) hat insgesamt 28 Zähne. Der Oberkiefer des Kaninchens weist pro Quadrant zwei Incisivi, keine Canini, drei Prämolaren und drei Molaren auf (CROSSLEY et al. 1995). Hinter den beiden großen Nagezähnen im Oberkiefer sind noch zwei weitere kleine stiftförmige Zähne vorhanden, so dass hier zwei Paar Zähne hintereinander liegen (ROMER et al. 1983; Abb. 1). Im Unterkiefer sind im Unterschied zum Oberkiefer nur zwei Prämolaren vorhanden.

Der Oberkieferknochen besteht aus spongiösem Knochenmaterial.

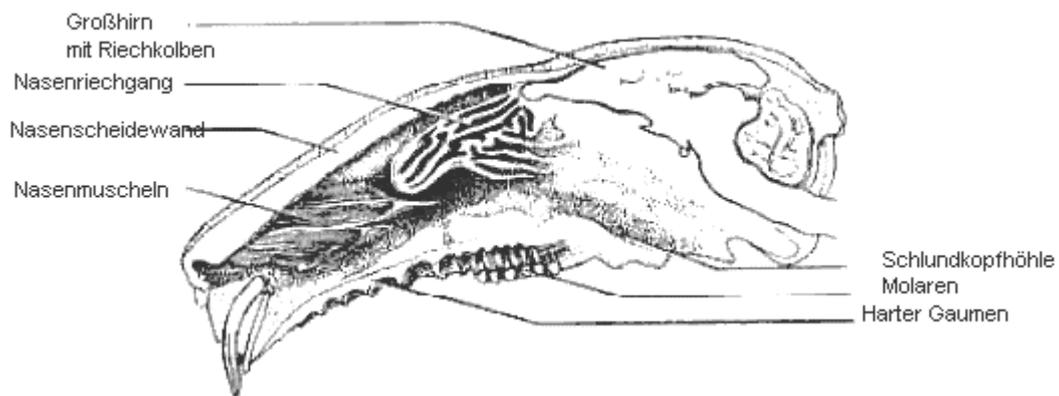


Abb. 1: Maxilla des Kaninchens

1.3 Heilung von Extraktionswunden

Der Alveolarkamm heilt aufgrund seiner Durchblutung in der Regel gut (SCHWENZER et al. 1999). Der Knochen ist zur kompletten Regeneration fähig. Nach der Extraktion verläuft die Auffüllung und Heilung der Alveole weitestgehend wie bei der sekundären Frakturheilung (FALLSCHÜSSEL 1986).

Nach der Extraktion entsteht ein Blutkoagel in der Alveole. Die Organisation des Blutkoagels geht anfangs vom Periost des Alveolarrandes aus. Am Alveolargrund erfolgt die Organisation wegen der stärkeren Zerstörung der Gewebe viel langsamer. Zudem fehlt dem Alveolargrund ein Kollateralkreislauf, wie es bei der Gingiva der Fall ist (FALLSCHÜSSEL 1986). Im Koagulum bildet sich ein Fibringerüst aus, das als Wundverband dient. Es schützt den eröffneten Knochen und fungiert als Leitschiene für die nachfolgende Gewebseinsprossung.

Der Ablauf wird in 6 Abschnitte unterteilt (Abb. 2):

1. In den ersten 48 Stunden wandern neutrophile Granulozyten, Monozyten und Fibroblasten in das Koagulum ein. Hauptsächlich vom Knochenmark und Restdesmodont ausgehend wird das Koagulum durch Granulationsgewebe ersetzt (SCHROEDER 1997).
2. In der 1. Woche wächst das Granulationsgewebe vorwiegend vom apikalen Fundus der Alveole in die Mitte ein. Ab dem 4. Tag beginnt das orale Gingivaepithel zu proliferieren. Es wächst unterhalb des Oberflächenexsudats und oberhalb des Fibringerüsts.
3. Ab dem 7. Tag ist das Koagulum vollständig durch Granulationsgewebe ersetzt. Am Knochenkamm der Alveole lösen Osteoklasten Knochenunebenheiten auf. Am Alveolargrund entsteht erstes Osteoid (unverkalkte, mukoide, fibrillenhaltige Knochengrundsubstanz).
4. In der 2. Woche wächst das Gingivaepithel weiter über das Koagulum. Vom Alveolarrand aus wird das Granulationsgewebe durch junges Bindegewebe ersetzt. Eine osteoide Trabekelstruktur bildet sich vom Alveolengrund zur Mitte

und koronal aus. Am Alveolarrand schreitet die remodellierende Knochenresorption voran.

5. Ab dem 20. Tag ist der Umbau des Granulationsgewebes abgeschlossen. Das Gingivaepithel verschließt sich zwischen dem 24. - 35. Tag post extractionem. Ab dem 24. Tag sind histologisch Verkalkungen zu erkennen.
6. Ab dem 38. Tag sind die apikalen zwei Drittel der Alveole knöchern regeneriert. Nach 15 Wochen ist die Regeneration der Alveole abgeschlossen.



Abb. 2: Heilungssequenz und Gewebsregeneration in der Extraktionsalveole

1.4 Osteodensitometrie

Es gibt verschiedenen Methoden der Knochendichtemessung. Zu nennen sind die Radiographische Absorption (RA), die Photodensitometrie, die Dualphotonen Absorptiometrie (DPA), die Single Photonen Absorptiometrie (SPA), der Quantitative Ultraschall (QUS), die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT). Zu den heutigen Verfahren zählen das DEXA-Verfahren, der Ultraschall und die quantitative Computertomographie (JEGER 2002).

Bei der quantitativen Computertomographie zur Bestimmung der Knochendichte (Knochenmineralgehalt) wird eine Phantomvergleichsmessung durchgeführt. Dazu wird ein mittlerer Schwächungswert des Objektes festgelegt. Dieser ergibt sich aus den Einzeldichten von Spongiosaraum, unverkalkter Knochenmatrix und verkalkter Knochensubstanz. Das Phantom, bestehend aus einem Standard Hydroxylapatit oder Kaliumhydrogenphosphat wird mit dem Objekt gemessen. Verglichen wird der ermittelte Hounsfield-Wert des Objektes auf den Standard.

Die periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) unterscheidet sich von der Quantitativen Computertomographie durch die Lokalisation der Messung. Es werden periphere, im Ausmaß kleinere Strukturen (z. B. distaler Radius) dargestellt.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Für die Untersuchungen wurden 16 weibliche Zuchtkaninchen der Linie Neuseeländer-Kaninchen verwendet (Harlan-Winkelmann, Borcheln).



Abb. 3: Weißes Neuseeländer-Kaninchen

(mit freundlicher Genehmigung des Ornithologischen Vereins Spiez)

Die Tiere waren im April 2001 5 Monate alt und wogen zwischen 3,1 kg und 3,8 kg. Die Kaninchen wurden zu zweit in Käfigen mit einer Grundfläche von 3600 cm² und einer 2. Ebene untergebracht (Kunstlicht 12 Stunden täglich von 6 - 18 Uhr (Lichtprogramm), 15 - 17 °C , rel. Luftfeuchtigkeit 45 - 65%). Futter und Wasser stand den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Das pelletierte Fertigfutter und Heu wurde von demselben Anbieter bezogen (Weinmann, Würzburg). Zur Befriedigung des Nagetriebs wurden den Tieren Harthölzer zur Verfügung gestellt.

In wöchentlichen Abständen erfolgte eine Gewichtsmessung, sowie die Bestimmung der Durchschnittstemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit im Tierlabor.

Das Versuchsvorhaben (Nr. 621-2531.01-13/01) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Regierung von Unterfranken mit Datum vom 07.06.2001 genehmigt.

2.2 Versuchsanordnung

2.2.1 Ersteingriff - Extraktion

Sämtliche 16 Tiere wurden durch Inhalation von Isofluran[®] (550 ml/min) narkotisiert. Die vier Läufe der Kaninchen wurden mittels Mullbinden am Operationstisch fixiert. Die Öffnung des Mauls erfolgte durch einen Kiefer- und zwei Wangenspreizer (Abb. 4). Die parodontalen Ligamente wurden durch eine spitze Sonde von den Zähnen gelöst. Mit Hilfe einer Extraktionszange und eines Beinschen Hebels wurden die beiden ersten Prämolaren (P₁ und P₂) in der rechten Oberkieferhälfte entfernt (Abb. 6, 7). Es folgte die plastische Deckung der Extraktionswunde. Die Wundränder wurden adaptiert und mit resorbierbarem Nahtmaterial vernäht (Vicryl[®] 5,0) (Abb. 9). Nach der Operation wurden die Tiere mit zwei i. m. Injektionen aus Ringerlösung[®] (4 ml) + Catosal[®] (4 ml; Roborantium) und Novalgin[®] (0,2 ml; entspricht 100 mg Metamizol-Natrium; Analgesie) versorgt. Tramal[®] (0,5 ml; entspricht 50 mg Tramadol-HCL) wurde für 24 Stunden in das Trinkwasser gegeben. Die Aufwachphase wurde beobachtet. Einen Tag post-OP bekamen die Tiere prophylaktisch eine i. m. Injektion mit Refobacin[®] (0,2 ml; entspricht 1,67 mg Gentamycinsulfat). Alle Tiere überlebten den chirurgischen Eingriff. Die Heilung verlief ohne Komplikationen.



Abb. 4: Kaninchen narkotisiert, präoperativ



Abb. 5: Operationsgebiet präoperativ



Abb. 6: Operationsgebiet nach Extraktion



Abb. 7: Extrahierte Zähne



Abb. 8: Situation nach Naht

2.2.2 Zweiteingriff - Trepanationsbohrung

75 Tage später folgte der zweite Versuchsteil. Dafür wurden die Tiere durch Los in zwei Gruppen à 8 Tiere unterteilt:

Versuchsgruppe 1

Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe und wurde nicht erneut operiert.

Versuchsgruppe 2

Die Tiere wurden wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben für die Operation vorbereitet. Mit einem Skalpell erfolgte die Schnittführung längs dem Alveolarfortsatz vom Gaumenbeginn bis Regio P₃. Mit Hilfe eines Raspatoriums wurde der knöcherne Alveolarfortsatz präpariert. In Regio P₁ erfolgte eine Trepanationsbohrung von 4 mm Durchmesser und 5 mm Tiefe (Abb. 10). Der osteotomierte Knochen wurde entfernt (Abb. 11). Die Wundränder wurden adaptiert und mit drei Knopfnähten aus resorbierbarem Material (Vicryl® 4,0) fixiert (Abb. 12). Nachsorge und postoperativer Verlauf gestalteten sich entsprechend dem ersten Versuchsteil (Kapitel 2.2.1).



Abb. 9: Zustand vor Provokationsbohrung



Abb. 10: Zustand nach Provokationsbohrung



Abb. 11: Osteotomierter Knochen

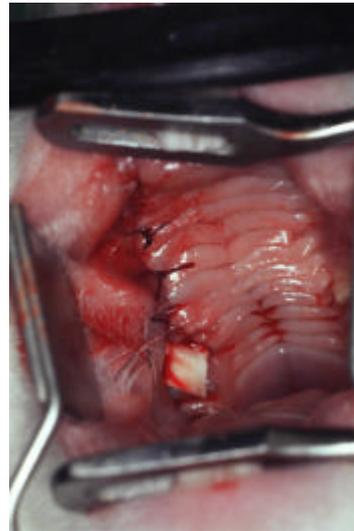


Abb. 12: Situation nach zweiter OP

2.2.3 Opferung der Tiere

140 Tage nach der 1. Operation bzw. 65 Tage nach der 2. Operation wurden alle Tiere mittels Isofluran[®] (550 ml/min) narkotisiert. Die Kaninchen wurden durch i. v. 2,5 ml Narcoren[®] (1 ml entspricht 160 mg Pentobarbitalum natricum) geopfert.

Im Anschluss wurde der Kaninchenkopf vom Körper abgetrennt und der Oberkiefer freigelegt. Die operierte Region im rechten Oberkiefer wurde mit einer Stichsäge zu einem 3 x 3 x 7 cm großen Teil osteotomiert (Abb. 13). Der separierte Oberkieferknochen wurde in Formalin konserviert.



Abb. 13: Präparierter Oberkiefer

2.3 Periphere Quantitative Computertomographie

2.3.1 Technische Grundlagen

Bildliche Darstellung

Zur bildlichen Darstellung wurde der Computertomograph XCT FAN Beam μ Scope (STRATEC Medizintechnik, Pforzheim; Abb. 14) verwendet. Der XCT FAN Beam μ Scope ermöglicht eine ultrahohe Auflösung für in vitro-Messungen zur dreidimensionalen Darstellung der Trabekularstruktur und Histomorphometrie.

Anders als in einem gewöhnlichen CT sind Röntgenröhre und Detektor fixiert und die Probe rotiert.

Als Strahlenquelle diente eine Mikrofokus Röntgenröhre mit einer Spannung von 29 - 90 kV. Diese geringe Spannung wurde durch die kleine Größe der Probe ermöglicht. Die Stromstärke betrug 200 μ A. Die Brennfleckgröße war 8 x 8 μ m. Es wurde ein Röntgenfilter von 18 μ Cu verwendet. Als Röntgenstrahlendetektor diente eine 512 x 1 Photodiodezeile mit Szintillator, die Empfindlichkeit betrug bis 100 keV. Der Durchmesser des Objektes betrug 70 mm. Die Höhe der Probe war 100 mm. Die Auflösung betrug 140 μ m pro Bildelement (Voxel) bei einem Durchmesser von maximal 71 mm. Die Knochenprobe des Kaninchenoberkiefers wurde in einem Plastikbehälter fixiert. Die Pixelgröße betrug 0,4 x 0,25 mm. Die Messzeit pro Schicht dauerte zwischen 30 und 180 Sekunden. Es wurden 200 Schichtaufnahmen mit einer Schichtdicke von 20 μ m gemacht. Die gesamte Analysezeit betrug 4 Stunden pro Probe.



Abb. 14: Fan Beam μ Scope CT

Im Anschluss wurden die Bilddaten digital auf einen Rechner übertragen und graphisch aufgearbeitet.

Datentechnische Auswertung

Die datentechnische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Dazu wurde der Computertomograph XCT 2000 (STRATEC Medizintechnik, Pforzheim) verwendet.

Das XCT 2000 bildet ein volumetrisches Modell zur Bestimmung der Knochenmineraldichte.

Das Gerät wurde mit einem Kunstharz-Hydroxylapatit-Phantom kalibriert. Als Strahlenquelle diente eine Röntgenröhre mit einer Spannung von 58,6 kV. Der Anodenstrom betrug 220 μ A. 12 Halbleiterdetektoren mit Verstärker waren am Gerät vorhanden. Als Positionierungshilfe diente ein Diodenlaser.

Während der CT-Messung wurde das Objekt mit einem Rotationswinkel von 186° vermessen ($20^\circ/\text{s}$). Die Messgeschwindigkeit betrug ca. 90 s. Der lineare Scanwert belief sich auf 140 mm.

2.3.2 Untersuchungsparameter des XCT 2000

Zur Datengewinnung wurden 16 Computertomogramme angefertigt (siehe Anhang).

Das 3 x 3 x 7 cm große Knochenpräparat wurde in einem Plastikbehälter fixiert. Das Gerät fertigte eine Übersichtsmessung (Scout-scan) des Objekts an, mit der der genaue Messort festgelegt werden konnte.

Bei jedem Präparat wurden 15 Schnitte angefertigt. Ein Voxel entsprach der technischen Vorgabe von 0,2 x 0,2 x 2 mm. Die gesamte Analysezeit betrug ca. 40 Minuten pro Probe. Die Messdaten wurden im Computer gespeichert und das Querschnittsbild wurde berechnet.

Nach Abschluss dieser Messung wurden pro Probe 3 Schnittbilder, in Regio P₁ der rechten Oberkieferhälfte bestimmt, so dass die mittlere Schnittebene zentral im Extraktionsareal lag.

Im Anschluss wurde das Ergebnis manuell ausgewertet. Dazu wurde bei einem Computertomogramm eine Region of Interest (ROI) definiert (Abb. 15). Sie wurde auf eine Größe von 4,6 x 4,6 mm festgelegt, so dass das gesamte Extraktionsareal, das strukturellen Umwandlungen unterlag, umfasst wurde. Diese ROI wurde auf die beiden anderen Schnittebenen des Präparats übertragen.

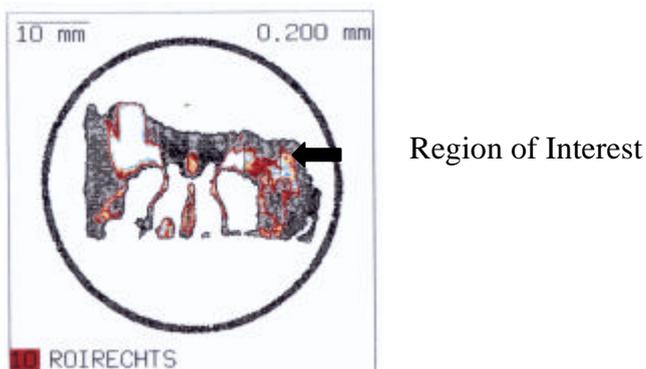


Abb. 15: Eingezeichnete Region of Interest

Ausgewertet wurde die CALCBD (Calculated Bone Density) der ROI. Sie liefert Aussagen über die Gesamtdichte (in mg/cm^3) der Knochenstrukturen deren Mineralisationsgehalt über $524 \text{ mg}/\text{cm}^3$ liegt. Dieser Schwellenwert wurde durch das nuklearmedizinischen Institut der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg festgelegt. Dieser Dichtewert von $524 \text{ mg}/\text{cm}^3$ gilt bei Säuretieren als Maßstab für vollständig ausgebildeten Knochen. Dichtewerte, die unterhalb dieser Schwelle liegen werden automatisch herausgefiltert.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms SPSS (Version 11.0 für Windows; SPSS Inc. Chicago). Wegen der kleinen Versuchsgruppe (n=8) und fehlender Normalverteilung wurde der U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon herangezogen. p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Der Mittelwert der Dichte pro Tier wurde zur statistischen Auswertung ausgewählt.

3 Ergebnisse

Für die Untersuchung wurden 16 weibliche Neuseeländer-Kaninchen herangezogen. Die Kaninchen wurden in zwei Versuchsgruppen à 8 Exemplare eingeteilt.

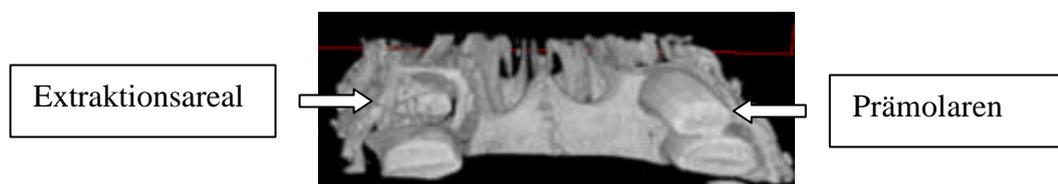
Bei Gruppe 1 (Extraktion) wurden P₁ und P₂ in der rechten Oberkieferhälfte extrahiert. Es traten keine Komplikationen während der Operation und in der Nachsorge auf. 140 Tage nach der Extraktion wurden die Tiere geopfert.

Bei Gruppe 2 (Extraktion und Trepanation) wurden ebenfalls die beiden ersten Prämolaren der rechten Oberkieferhälfte extrahiert, 75 Tage Heilung abgewartet und es folgte eine Provokationsbohrung in einer zweiten Operation. Komplikationen traten während des Untersuchungszeitraumes nicht auf. 140 Tagen nach der ersten Operation wurden die Tiere geopfert.

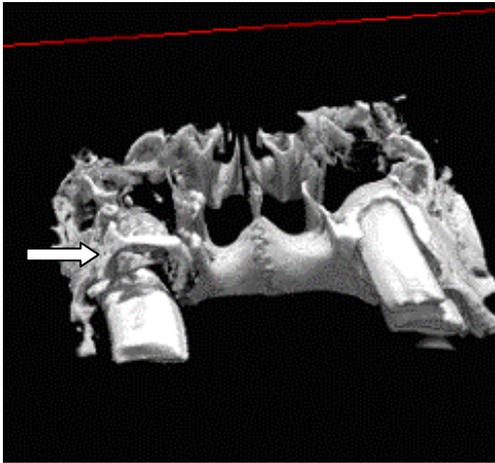
3.1 Bildliche Darstellung

Zur bildlichen Darstellung (Abb. 16a-f) wurde ein Präparat der zweiten Versuchsgruppe mit dem Computertomograph XCT FAN Beam μ -Scope der Firma STRATEC Medizintechnik GmbH (Pforzheim) analysiert.

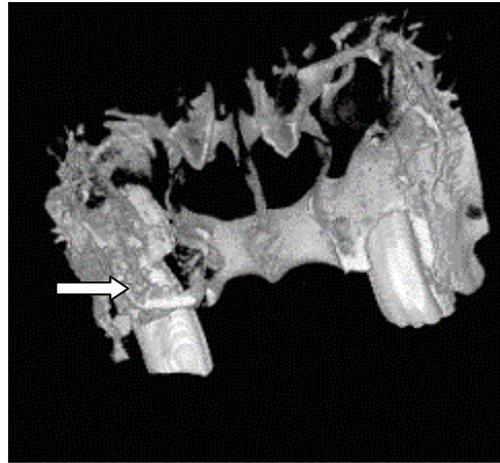
a)



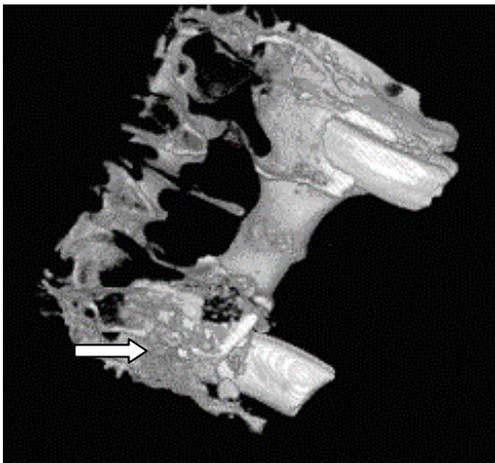
b)



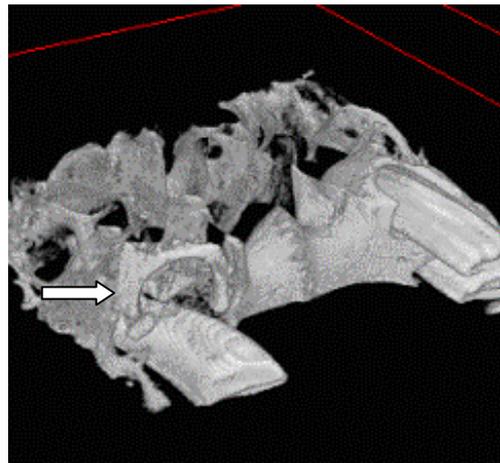
c)



d)



e)



f)

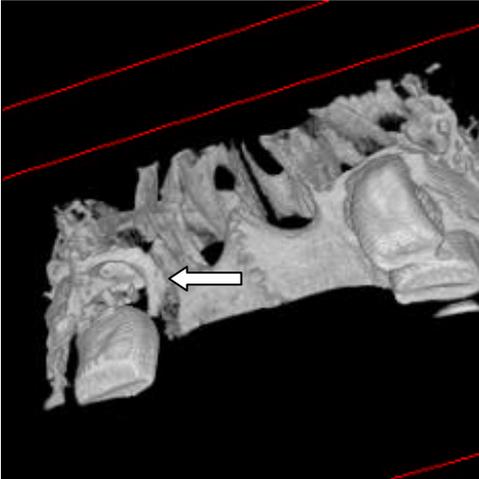


Abb. 16a-f: Bildliche Darstellung des Extraktionsareal aus verschiedenen Perspektiven durch XCT FAN-Beam μ -Scope

Auf der Abbildung links ist das Extraktionsareal und rechts sind die Prämolaren in der Alveole zu erkennen.

3.2 Datentechnische Ergebnisse

3.2.1 Ergebnisse Gruppe 1 (Extraktion)

Wie in Kapitel 2.3.2 dargestellt wurden 3 Schnittebenen pro Tier und ein daraus resultierender Mittelwert berechnet. Die folgenden Tabellen beschreiben immer die Knochenmineraldichte oberhalb des bestimmten Schwellenwertes von 524 mg/cm^3 .

In Tabelle 1 sind die Gesamtdichten der CALCBD (Calculated Bone Density) von Gruppe 1 (Extraktion) in mg/cm^3 dargestellt.

Nr.	Tier-Nr.	1. Ebene mg/cm ³	2. Ebene mg/cm ³	3. Ebene in mg/cm ³	Mittelwert aus 3 Ebenen in mg/cm ³
1	ASJ1	826,3	869,6	729,7	808,5
2	ArQ7	1008,5	1010,4	1043,8	1020,9
3	ARO4	1281,3	1125,7	971,2	1126,1
4	ARP4	1347,3	1185,6	969,0	1167,3
5	ART1	1389,2	1251,1	863,9	1168,1
6	ARP3	1333,7	1254,5	976,6	1188,3
7	ARO5	1175,4	1267,0	1148,0	1196,8
8	ARS2	1153,6	1232,7	1306,9	1231,1

Tab. 1: Ergebnisse der Gesamtdichte der CALCBD der 3 Schnittebenen pro Tier und deren Mittelwert in mg/cm³ (Gruppe 1 - Extraktion)

Die Standardabweichung der ersten Gruppe (Extraktion) beträgt 129,4.

3.2.2 Ergebnisse Gruppe 2 (Extraktion - Trepanation)

Die folgende Tabelle beschreibt die Gesamtdichte der CALCBD in Gruppe 2 (Extraktion – Trepanation) in mg/cm³. Analog zu Gruppe 1 wurden 3 Schnittebenen pro Tier gewählt und ein Mittelwert daraus errechnet.

In Tabelle 2 sind die Gesamtdichten der CALCBD von Gruppe 2 (Extraktion - Trepanation) in mg/cm³ dargestellt.

Nr.	Tier-Nr.	1. Ebene mg/cm ³	2. Ebene mg/cm ³	3. Ebene mg/cm ³	Mittelwert aus 3 Ebenen in mg/cm ³
1	ARU6	622,1	688,8	756,2	689,0
2	ASA5	732,6	645,2	714,6	697,5
3	ARX9	849,9	700,1	744,2	764,7
4	ARU2	816,1	922,4	759,5	832,7
5	ASF3	813,3	971,2	837,7	874,1
6	ARQ8	990,1	849,6	797,6	879,1
7	ASA3	1087,5	968,2	855,7	970,5
8	ARZ4	1270,1	1156,4	1073,6	1166,7

Tab. 2: Ergebnisse der Gesamtdichte der CALCBD in der ROI der 3 Schnittebenen pro Tier und deren Mittelwert in mg/cm³ (Gruppe 2 - Extraktion - Trepanation)

Die Standardabweichung der zweiten Gruppe (Extraktion - Trepanation) beträgt 146,8.

3.2.3 Vergleichende Gegenüberstellung von Gruppe 1 und Gruppe 2

Abbildung 17 stellt eine vergleichende Gegenüberstellung des errechneten Mittelwertes der Gesamtdichte über 524 mg/cm³ in mg/cm³ pro Tier vor. Die Werte sind in aufsteigender Reihenfolge geordnet.

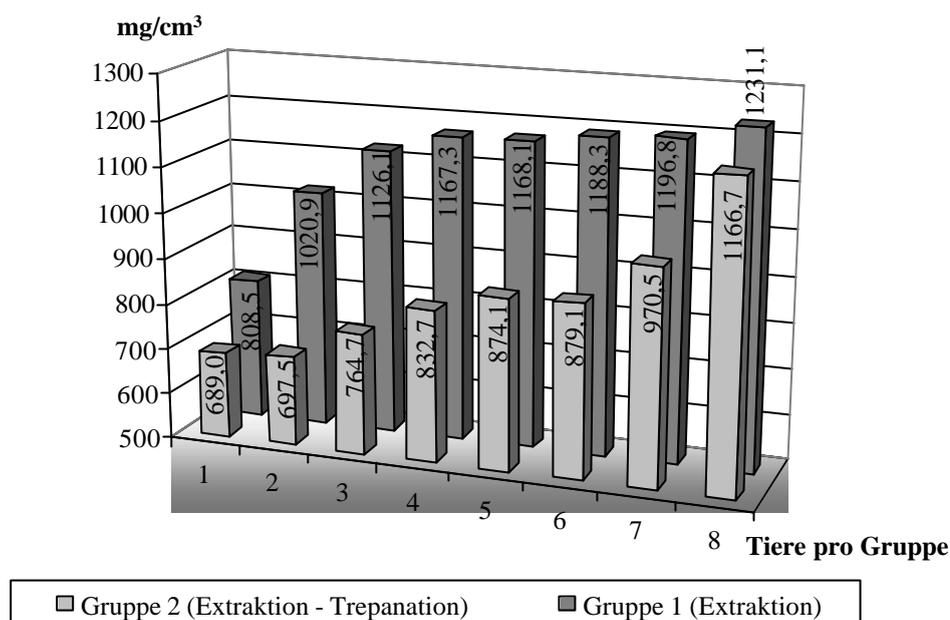


Abb. 17: Vergleichende Gegenüberstellung der Gesamtdichte der CALCBD über einem Schwellenwert von 524 mg/cm^3 in der definierten ROI in aufsteigender Reihenfolge in mg/cm^3 (Mittelwert pro Tier)

Aus der Abbildung geht hervor, dass ein deutlich höherer Mineralisationsgehalts des Knochens bei den Tieren der Gruppe 1 (Extraktion) vorliegt.

3.3 Statistische Auswertung

Die Standardabweichung in Gruppe 1 (s_1) beträgt für die Gesamtdichte 129,4. Für Gruppe 2 (s_2) beträgt die Standardabweichung für die Gesamtdichte 146,8. Diese hohen Werte sind durch den kleinen Stichprobenumfang von $n = 8$ und der unterschiedlichen Heilungstendenz der Individuen zu erklären.

Nach der statistischen Auswertung lag ein p-Wert von 0,009 vor. Somit ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 (Extraktion) und Gruppe 2 (Extraktion - Trepanation) vorhanden. Gruppe 1 weist signifikant höhere

Mineralisationswerte oberhalb eines Schwellenwertes von 524 mg/cm^3 gegenüber Gruppe 2 auf.

3.4 Zusammenfassung

Dadurch wäre die der Untersuchung zugrunde liegende Arbeitshypothese widerlegt, dass nach einer Provokationsbohrung ein signifikanter Anstieg Knochenmineraldichte festzustellen ist.

4 Diskussion

In den letzten 40 Jahren ist der Zahnersatz durch Implantate für die Patienten eine realistische Alternative geworden. Subperiostale Implantate aus den 1950er Jahren sind durch endostale Implantate in den 1960er Jahren ersetzt worden (BRANEMARK et al. 1969).

Voraussetzung für einen langzeitigen Implantaterfolg ist ein ideales Implantatlager.

Einige klinische Studien haben dargelegt, dass in Kieferbereichen mit einem großen Anteil von spongiösem Knochen die Erfolgsrate von Implantaten signifikant geringer ist als in Kieferbereichen mit dichterem Knochenstruktur (ADELL et al. 1988; ALBREKTSSON et al. 1988; JAFFIN et al. 1991). Die vorliegende Studie soll eine Hypothese belegen, mit deren Hilfe das Implantatlager im spongiösen Knochen verbessert werden könnte.

In einer vergleichbaren Untersuchung von LUNDGREN et al. (1995) wurden 25 Bohrungen in den spongiösen Knochen des Oberkiefers von 8 Neuseeländer-Kaninchen gesetzt. Die Gegenseite diente als Kontrollseite. 8 Wochen später wurden die Tiere geopfert und ein transversales Schnittpräparat durch den Oberkiefer erstellt, so dass Kontroll- und Testseite verglichen werden konnten. Eine histomorphometrische Analyse bezüglich des kortikalen Knochens, der Knochen trabekel und Knochenmarksräume ergab, dass die von Knochen trabekeln eingenommene Fläche auf der Testseite etwa doppelt so groß war wie die der Kontrollseite. Die Fläche, die von Knochenmarksräumen und Kortikalis eingenommen wurde, war dagegen signifikant kleiner. Auf diese Untersuchung aufbauend, entwickelten wir das beschriebene Modell.

4.1 Operationen

Im Rahmen dieser Studie sollte es durch eine Trepanationsbohrung des Knochens zu einer Verdichtung der Knochenstruktur durch physiologische Heilungsvorgänge kommen. Im Gegensatz zu LUNDGREN et al. (1995 und 1997) wurden in unserer Untersuchung die beiden ersten Prämolaren der rechten Oberkieferhälfte extrahiert.

Dies geschah mit einem Beinschen Hebel und einer Extraktionszange, um möglichst atraumatisch vorzugehen. Um eine ausreichende Wundheilung zu gewährleisten, folgte der zweite Versuchsteil in Gruppe 2 nach 75 Tagen. Anders als LUNDGREN et al. (1995 und 1997) wurde in Regio P₁ / P₂ und nicht mesial dieser Struktur trepaniert. Die Größe der Bohrung wurde auf 4 x 5 mm festgelegt. Dies entspricht dem ungefähren Ausmaß eines Prämolaren und es wird somit eine Verletzung benachbarter Strukturen (Kieferhöhle) vermieden. Im Gegensatz zu LUNDGREN et al. (1995) wurden alle Tiere nach 65 Tagen nach der 2. OP geopfert.

Während des Versuchszeitraums traten keine klinisch beobachtbaren Infektionen bei den Versuchstieren auf.

4.2 Computertomographie

Das konventionelle Röntgenbild, wie es in der Vergangenheit zur Bestimmung der Knochendichte angewandt wurde (GREEN et al. 1969; SMITH 1974) bietet zwar eine größere Ortsauflösung als das CT-Bild, doch ist diese Methode zur Bestimmung der Knochendichte nicht geeignet, da es lediglich ausgeprägte Knochensubstanzverluste von mehr als 30% darstellt.

Der Standard zur Bestimmung der Knochenmasse ist derzeit das DEXA-Verfahren (ELOVIC et al. 1994; STEWART et al. 1999; KURODA et al. 2003). Im Gegensatz zur pQCT ist diese Methode durch die zweidimensionale Projektion nicht in der Lage, dreidimensionale Strukturen zu erfassen.

Aus diesem Grunde wurde in unserer Untersuchung der Computertomograph XCT 2000 (STRATEC Medizintechnik, Pforzheim) verwendet. Diese Geräte können, wie von DENISSEN et al. (1999) belegt, die Knochenmineraldichte kleiner Präparate bestimmen (BUTZ et al. 1994; LOUIS et al. 1995; GRAMPP et al. 1995; NEU et al. 2001; NIEDHARDT et al. 2003; LIMA et al. 2003).

Der XCT 2000 errechnet aus den Schwächungswerten ein volumetrisches Modell, aus dem die Knochenmineraldichte (CALCBD) oberhalb eines bestimmten

Schwellenwertes (524 mg/cm^3) berechnet werden kann. Dieses Gerät kann in einer weiteren Funktion niedrige Konzentrationen von Hydroxylapatit erfassen (SADZIK 2004), wie dies bei initialen Knochenneubildungsprozessen der Fall ist.

4.3 Ergebnisse

Die Osseointegration von Implantaten

Um zu klären, welche Faktoren die Osseointegration von Implantaten beeinflussen, wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. PARR et al. (1993), SCHROPP et al. (2003) und VANDEN BOGAERDE et al. (2003) verglichen die Sofortimplantation mit der verzögerten Implantation, wobei der Zeitpunkt der Implantation keinen signifikanten Unterschied zeigte.

Den Einfluss der Spaltbreite zwischen Implantat und Knochen bei Insertion von Implantaten wurde von CARLSSON et al. (1988), AKIMOTO et al. (1999) und KNOX et al. (1991) untersucht. Je größer der Spalt zwischen Implantat und Knochenbett war, desto geringer stellte sich der Knochen-Implantat-Kontakt dar.

Um eine verbesserte Einheilung der Implantate zu erreichen, wurden unterschiedliche Oberflächenstrukturen (z. B. sandbestrahlt, säurebehandelt, HA beschichtet) geprüft. Die Implantate mit einer rauen Struktur führten zu den besten Ergebnissen (BUSER et al. 1991; COOK et al. 1992).

Vielen Untersuchungen lag der Versuch zugrunde, durch den Einsatz verschiedener Materialien die Wundheilung und die Osseointegration von Zahnimplantaten zu beschleunigen bzw. zu verbessern (KOHAL et al. 1997; TAKESCHITA et al. 1997).

Die genannten Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, dass durch die eingebrachten Materialien (z. B. Osteoinductal[®], Hydroxylapatit) bzw. deckende Membranen (z. B. Polytetrafluoroethylenmembranen) keine Steigerung der Osseointegration zu erzielen war, so dass es vielmehr zu fibrösen Abkapselungen und negativen Effekten kam.

Durch die dargestellten Ansätze lässt sich der Einsatz von Fremdmaterialien zur Erhöhung der Erfolgsquote von Implantaten nicht rechtfertigen.

Verbesserung der Knochenheilung

Im Gegensatz zu LUNDGREN et al. (1995) und unserer Untersuchung beschäftigen sich viele Autoren mit der Frage, wie die Knochenheilung durch den Einsatz von Fremdmaterialien positiv beeinflusst werden kann.

Dazu wurden unterschiedliche Materialien (z. B. Bio-Oss[®], Bone Source[®], Embarc[®] bzw. Bioactive Glass[®], Demineralized Freeze-Dried Bone[®], Allograft[®]) in Knochendefekte eingebracht (ÖBERG et al. 1993; BUSER et al. 1998; INDOVINA et al. 2002; FROUM et al. 2002; CARMAGNOLA et al. 2003). Diese Untersuchungen ergaben keine signifikante Verbesserung der Knochenheilung bzw. Knochenstruktur gegenüber den Knochendefekten, in die keine Fremdmaterialien eingebracht worden waren.

Verbesserung des Implantatbetts

In unserer Untersuchung sollte eine Verbesserung des Implantatbetts durch physiologische Heilungsvorgänge ohne Einbringen von autologen, heterologen oder alloplastischen Materialien erfolgen.

Bereits der Ansatz von LUNDGREN et al. (1995) ließ vermuten, dass durch eine Provokationsbohrung eine verbesserte Knochenstruktur zu erwarten sei. Im Unterschied zu LUNDGREN et al. (1995), der 25 Bohrungen in die unbezahnte Region zwischen Incisivi und Prämolaren setzte, wurden in unserer Untersuchung Zähne extrahiert und nach einer Ausheilungsphase von 75 Tagen die Bohrungen in Regio P₁ / P₂ gesetzt, um einen vergleichbaren Ablauf zum Menschen zu simulieren.

Gruppe 1 wurden nur die Prämolaren extrahiert, während in Gruppe 2 75 Tage nach Extraktion im Extraktionsgebiet eine Provokationsbohrung gesetzt wurde.

Im Gegensatz zu LUNDGREN et al. (1995 und 1997), dessen Auswertung auf histomorphometrischen Analysen basierte, stützt sich unsere Auswertung auf computertomographische Daten.

Nach der statistischen Auswertung ergab sich ein p-Wert von 0,009. Daraus folgt, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 (Extraktion), mit höheren

Knochenmineraldichten und Gruppe 2 (Extraktion - Trepanation) vorliegt. Durch unsere Untersuchung wäre das Ergebnis von LUNDGREN et al. (1995) widerlegt.

In unserer Untersuchung haben wir den Beweis erbracht, dass durch eine Provokationsbohrung eine erhöhte, vollständige Knochenmineralisation im Knochen 75 Tage nach Extraktion und einer Ausheilungsphase von 65 Tagen gegenüber einer alleinigen Extraktion nicht zu erreichen ist.

Fraglich ist nun, ob die Abheilungsperiode von 65 Tagen nach der zweiten Operation in Bezug auf die Mineralisation ausreichend war.

In der Literatur wurden zahlreiche Untersuchungen über die Mineralisationsrate nach Zahnextraktion am Menschen, Affen, Hund und der Ratte angefertigt. Während der generelle Ablauf der Heilung sich zwischen den Spezies nicht unterscheidet, ist der Zeitpunkt der höchsten Mineralisation unterschiedlich (SMITH et al. 1974, GREEN et al. 1969, HSIEH et al. 1994 und BODNER et al. 1993). In der Literatur gibt es keine entsprechenden Untersuchungen am Kaninchen.

In einer Untersuchung von SLOTTE et al. (2003) wurde bei 16 Kaninchen eine weitere Untersuchung vorgenommen. Am unbezahnten Oberkieferknochen zwischen Incisivi und Prämolaren von 8 Kaninchen wurde eine Trepanationsbohrung gesetzt. 4 Wochen später wurde transversal durch den Oberkiefer ein Implantat gesetzt, so dass ein Teil des Implantats im vorbehandelten Gebiet und ein Teil im unbehandelten Gebiet lag. Nach weiteren 4 Wochen wurden beide Implantatteile histomorphometrisch analysiert. Die beiden Implantatseiten zeigten bezüglich der Knochendichte keinen Unterschied. Gegenüber der Kontrollgruppe, die nicht operiert wurde, war ein signifikanter Anstieg der Knochendichte zu vermerken. SLOTTE et al. (2003) kritisierten, dass der Ausheilungszeitraum präimplantär zu kurz gewesen sein könnte.

SADZIK (2004) untersuchte mit dem gleichen Versuchsaufbau, wie unsere Untersuchung die apparente Hydroxylapatitdichte des Knochens, bei der auch initiale Heilungsprozesse unterhalb des von uns definierten Schwellenwertes erfasst wurden. Im Ergebnis stellte SADZIK (2004) fest, dass ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte nach einer Provokationsbohrung zu verzeichnen ist.

Somit ist in unserer Untersuchung der kurze Ausheilungszeitraum nach der Provokationsbohrung als kritisch zu werten, da diese Zeitspanne zu kurz zur

Ausbildung des vollständigen Knochens mit einem Knochenmineralgehalt oberhalb von 524 mg/cm^3 gewesen ist.

Voraussetzung der von uns vorgestellten Methode ist, dass genügend Knochenangebot vorhanden ist und keine weiteren augmentativen Maßnahmen nötig sind.

Anzumerken ist zudem, dass bei dieser Methode ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff nötig wird, der sich jedoch einfach darstellt.

Weitere Untersuchungen an höheren Tieren und mit verlängerten Zeitspannen nach der Provokationsbohrung sollten klären, ob das genannte Verfahren auch am Menschen anwendbar ist.

5 Zusammenfassung

Es wurde ein tierexperimentelles Modell am Kaninchenoberkiefer für den Nachweis der Verdichtung der Knochenstruktur nach provozierter Regenerationsleistung entwickelt.

Dazu wurden 16 Kaninchen die beiden ersten Prämolaren in der rechten Oberkieferhälfte extrahiert. Nach 75 Tagen wurde bei 8 Kaninchen mittels eines Trepanbohrers ein 4 x 5 mm großer Defekt in der Region der extrahierten Zähne gesetzt, während die 8 nicht erneut operierten Tiere als Kontrollgruppe dienten.

Nach insgesamt 140 Tagen wurden die Tiere geopfert.

Die Knochendichte wurde durch einen quantitativen Computertomographen (XCT 2000, STRATEC Medizintechnik, Pforzheim) bestimmt.

Dieser QCT errechnet mit Hilfe eines volumetrischen Modells die Knochendichte in mg/cm^3 .

In der Auswertung ergab sich für die Gruppe ohne Trepanationsbohrung ein signifikant höherer Wert der Knochenmineraldichte ($p < 0,05$) oberhalb eines Schwellenwertes von $524 \text{ mg}/\text{cm}^3$. Dieser Schwellenwert gilt als Maßstab für vollständig mineralisierten Knochen.

Daraus ergibt sich, dass durch eine Provokationsbohrung im Extraktionsareal, in dem von uns definierten Zeitraum von 65 Tagen nach Extraktion im Vorfeld einer Implantation keine erhöhte Knochenmineraldichte zu erreichen ist, die vollständig ausgebildetem Knochen entspricht. Kritisch anzumerken ist, dass der Ausheilungszeitraum nach der Provokationsbohrung zu kurz gewesen sein könnte.

Weitere Untersuchungen an höheren Tieren und mit verlängerten Zeitspannen nach der Provokationsbohrung sollten klären, ob das genannte Verfahren auch am Menschen anwendbar ist.

6 Literatur

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI.
A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw.
Int J Oral Surg 1981;10(6):387-416.
2. Akimoto K, Becker W, Persson R, Baker DA, Rohrer MD, O'Neal RB.
Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs.
Int J Oral Maxillofac Implants 1999;14(3):351-60.
3. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, et al.
Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants.
J Periodontol 1988;59(5):287-96.
4. Bodner L, Kaffe I, Littner MM, Cohen J. Extraction site healing in rats. A radiologic densitometric study.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75(3):367-72.
5. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A.
Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies.
Scand J Plast Reconstr Surg 1969;3(2):81-100.
6. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK.
Evaluation of filling materials in membrane--protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs.
Clin Oral Implants Res 1998;9(3):137-50.

7. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H.
Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs.
J Biomed Mater Res 1991;25(7):889-902.
8. Butz S, Wuster C, Scheidt-Nave C, Gotz M, Ziegler R.
Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in a German reference population.
Osteoporos Int 1994;4(4):179-84.
9. Carlsson L, Rostlund T, Albrektsson B, Albrektsson T.
Implant fixation improved by close fit. Cylindrical implant-bone interface studied in rabbits.
Acta Orthop Scand 1988;59(3):272-5.
10. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T.
Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss(R).
Clin Oral Implants Res 2003;14(2):137-43.
11. Cook SD, Thomas KA, Dalton JE, Volkman TK, Whitecloud TS, 3rd, Kay JF.
Hydroxylapatite coating of porous implants improves bone ingrowth and interface attachment strength.
J Biomed Mater Res 1992;26(8):989-1001.
12. Crossley DA.
Clinical aspects of lagomorph dental anatomy: the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*).
J Vet Dent 1995;12(4):137-40.
13. Denissen H, Eijssink-Smeets R, van Lingen A, van Waas R.
Assessing mineral density in small trephined jawbone biopsy specimens.
Clin Oral Implants Res 1999;10(4):320-5.

14. Elovic RP, Hipp JA, Hayes WC.
Maxillary molar extraction decreases stiffness of the mandible in ovariectomized rats.
J Dent Res 1994;73(11):1735-41.
15. Fallschüssel G.
Zahnärztliche Implantologie, Wissenschaft und Praxis. Berlin, Chicago, London, Sao Paulo, Tokio, Moskau, Prag und Warschau: Quintessenz-Verlag-GmbH; 1986: 36.
16. Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D.
Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study.
J Periodontol 2002;73(1):94-102.
17. Grampp S, Lang P, Jergas M, Gluer CC, Mathur A, Engelke K, et al.
Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res 1995;10(10):1566-76.
18. Green L, Gong JK, ME. N.
Relationship between Sr85 uptake and histological changes during healing in dental extraction wounds in rats.
Arch Oral Biol 1969;14(8):865-72.
19. Hsieh YD, Devlin H, Roberts C.
Early alveolar ridge osteogenesis following tooth extraction in the rat.
Arch Oral Biol 1994;39(5):425-8.

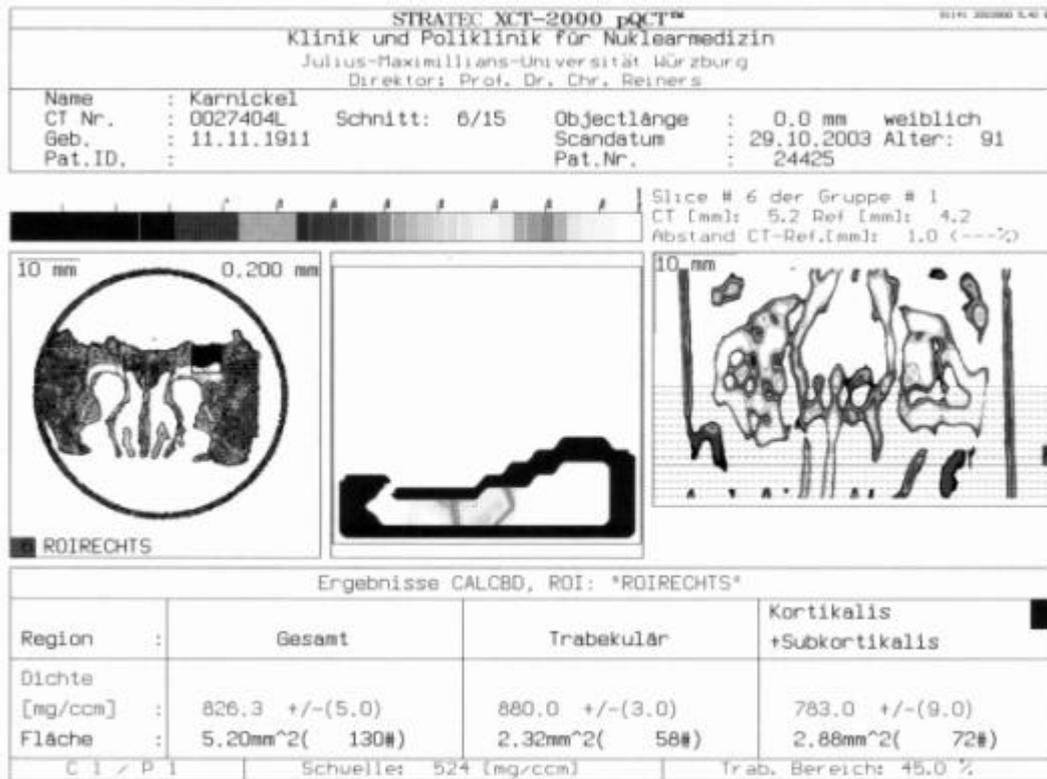
20. Indovina A, Jr., Block MS.
Comparison of 3 bone substitutes in canine extraction sites.
J Oral Maxillofac Surg 2002;60(1):53-8.
21. Jaffin RA, Berman CL.
The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis.
J Periodontol 1991;62(1):2-4.
22. Jeger J.
Diagnose und Therapie der Osteoporose.
Sweiz Med Forum 2002;15:348-353.
23. Jensen O.
Site classification for the osseointegrated implant.
J Prosthet Dent 1989;61(2):228-34.
24. Knox R, Caudill R, Meffert R.
Histologic evaluation of dental endosseous implants placed in surgically created extraction defects.
Int J Periodontics Restorative Dent 1991;11(5):364-75.
25. Kohal RJ, Hurzeler MB, Schneider SR, Riede UN, Caffesse RG.
The effect of a calcium hydroxide paste on wound healing and osseointegration of dental implants. A pilot study in beagle dogs.
Clin Oral Implants Res 1997;8(5):375-85.
26. Kuroda S, Mukohyama H, Kondo H, Aoki K, Ohya K, Ohyama T, et al.
Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats: analyses using dual energy X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography.
Oral Dis 2003;9(1):24-8.

27. Lima EM, Goodman WG, Kuizon BD, Gales B, Emerick A, Goldin J, et al.
Bone density measurements in pediatric patients with renal osteodystrophy.
Pediatr Nephrol 2003;18(6):554-9.
28. Louis O, Willnecker J, Soykens S, Van den Winkel P, Osteaux M.
Cortical thickness assessed by peripheral quantitative computed tomography:
accuracy evaluated on radius specimens. *Osteoporos Int* 1995;5(6):446-9.
29. Lundgren AK, Sennerby L, Lundgren D.
An experimental rabbit model for jaw-bone healing.
Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26(6):461-4.
30. Lundgren D, Lundgren AK, Sennerby L.
The effect of mechanical intervention on jaw bone density.
Clin Oral Implants Res 1995;6(1):54-9.
31. Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E.
Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and
adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography.
Bone 2001;28(2):227-32.
32. Niedhart C, Braun K, Graf Stenbock-Fermor N, Bours F, Schneider P, Zilkens
KW, et al.
[The value of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in the
diagnosis of osteoporosis].
Z Orthop Ihre Grenzgeb 2003;141(2):135-42.
33. Öberg S, Kahnberg K.
Combined use of hydroxy-apatite and Tisseel in experimental bone defects in the
rabbit.
Swed Dent J 1993;17(4):147-53.

34. Parr GR, Steflik DE, Sisk AL.
Histomorphometric and histologic observations of bone healing around immediate implants in dogs.
Int J Oral Maxillofac Implants 1993;8(5):534-40.
37. Romer A, Parson T.
Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Hamburg und Berlin: Verlag Paul Parey; 1983: 107.
38. Sadzik, O.
Bestimmung der apparenten Knochendichte am Kaninchenkiefermodell mittels Peripherer Quantitativer Computertomographie
Dissertationsschrift, Universität Würzburg, 2004
39. Schroeder H.
Pathobiologie oraler Strukturen, Zähne, Pulpa, Parodont. 3. überarbeitete Auflage
Zürich: Karger-Verlag; 1997: 212.
40. Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A.
Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study.
Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18(2):189-99.
41. Schwenger N, Ehrenfeld M.
Allgemeine Chirurgie; Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1999: 11.
42. Slotte C, Lundgren D, Sennerby L, Lundgren AK.
Influence of preimplant surgical intervention and implant placement on bone wound healing.
Clin Oral Implants Res 2003;14(5):528-34.

43. Smith N.
A comparative histological and radiographic study of extraction socket healing in the rat.
Aust Dent J 1974;19(4):250-4.
44. Stewart KJ, Weyand B, van't Hof RJ, White SA, Lvoff GO, Maffulli N, et al.
A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits.
Br J Plast Surg 1999;52(5):343-50.
45. Takeshita F, Ayukawa Y, Iyama S, Suetsugu T, Oishi M.
Histological comparison of early wound healing following dense hydroxyapatite granule grafting and barrier placement in surgically-created bone defects neighboring implants.
J Periodontol 1997;68(10):924-32.
46. Vanden Bogaerde L, Pedretti G, Dellacasa P, Mozzati M, Rangert B.
Early function of splinted implants in maxillas and posterior mandibles using Branemark system machined-surface implants: an 18-month prospective clinical multicenter study.
Clin Implant Dent Relat Res 2003;5 Suppl 1:21-8.

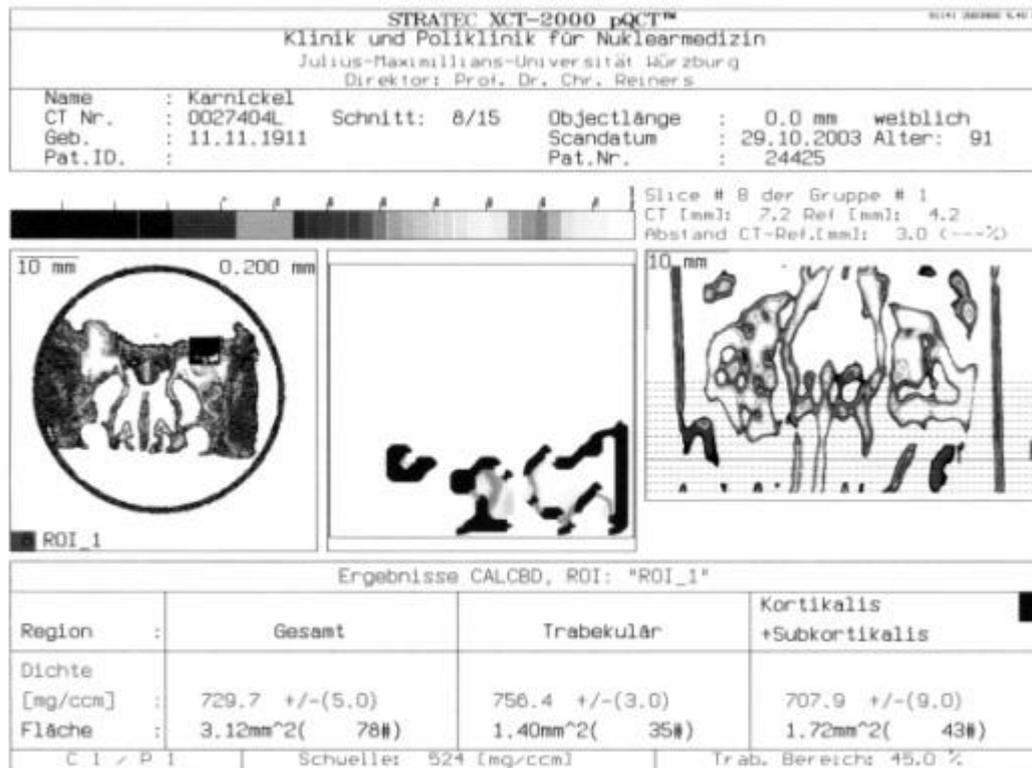
Anhang: CT Kaninchen



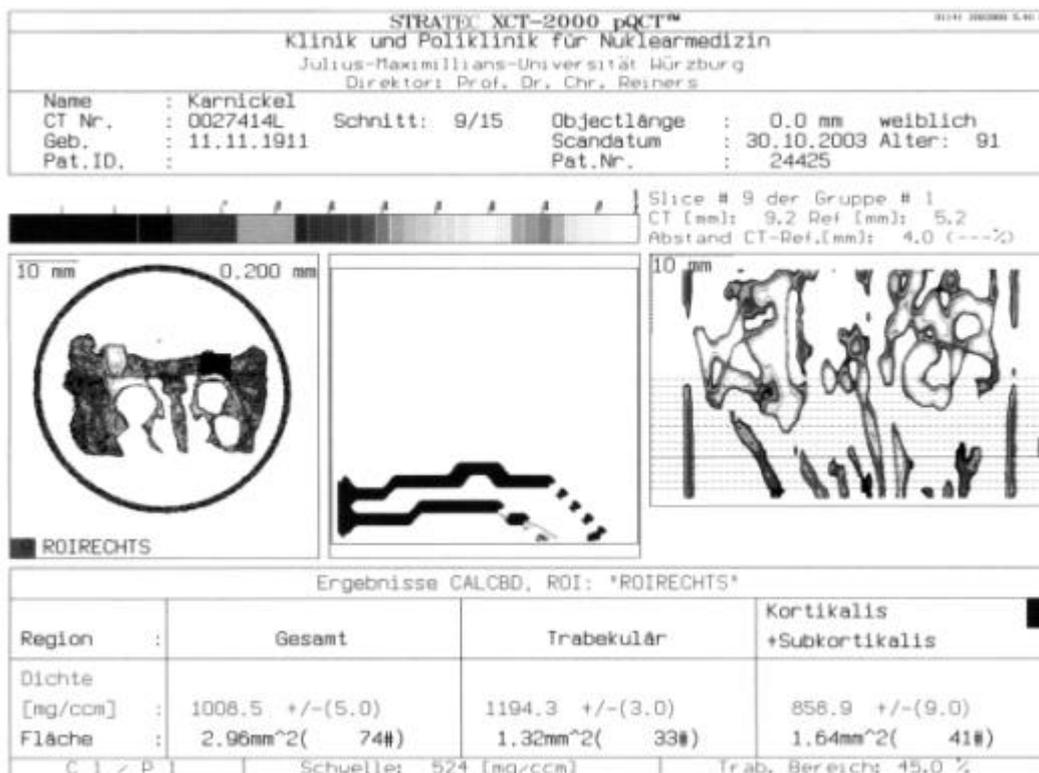
Tier ASJ1: 1. Schnittebene



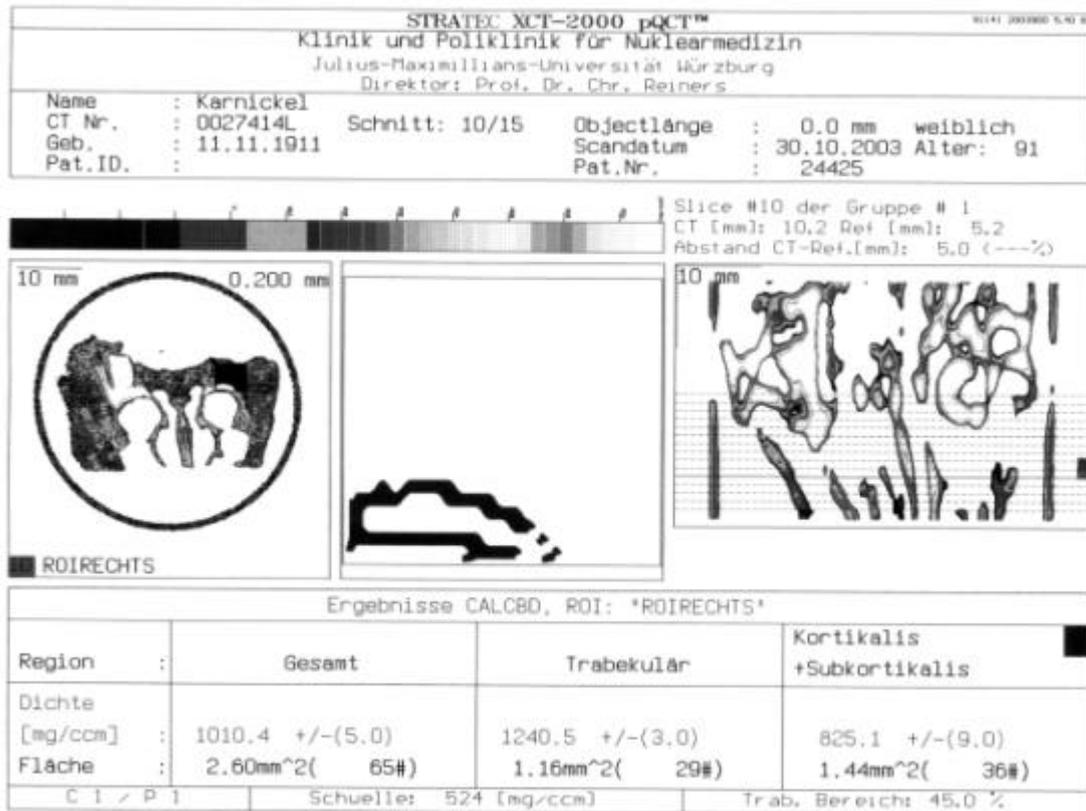
Tier ASJ1: 2. Schnittebene



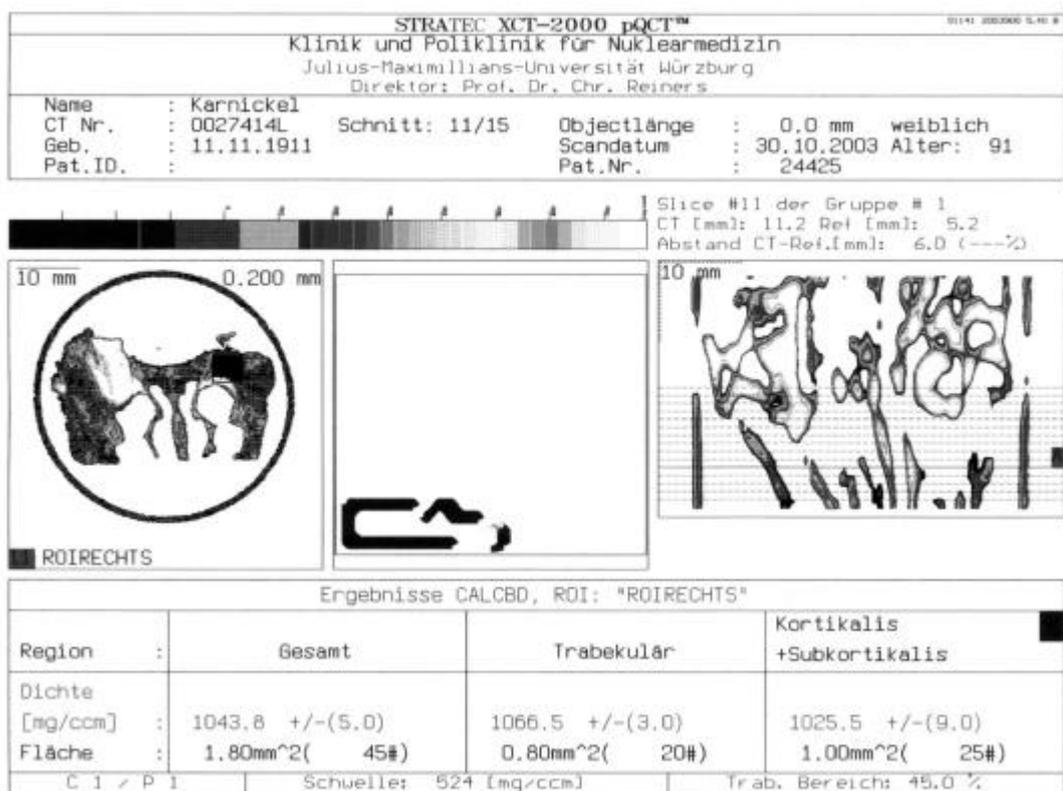
Tier ASJ1: 3. Schnittebene



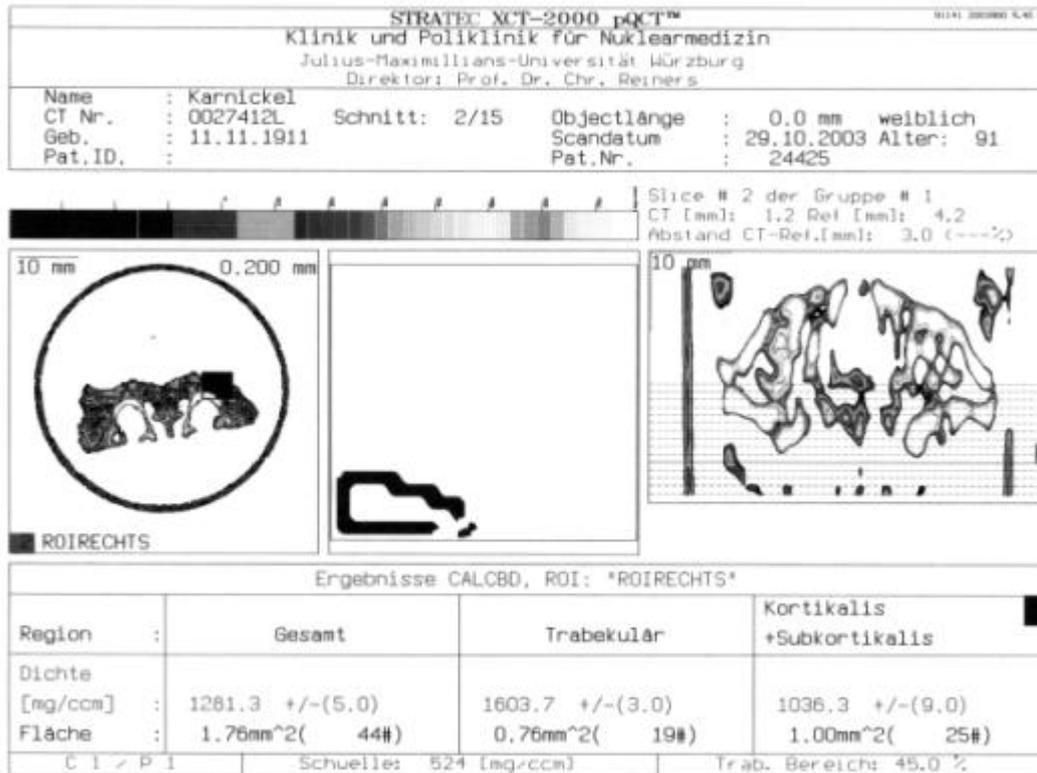
Tier ARQ7: 1. Schnittebene



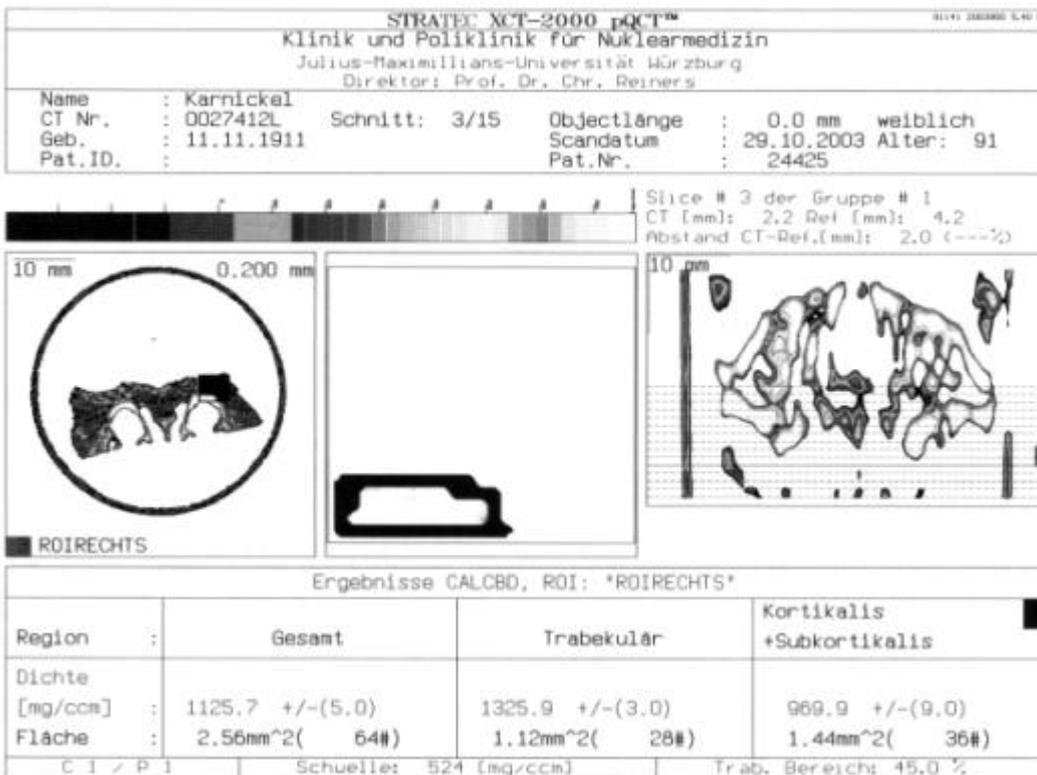
Tier ARQ7: 2. Schnittebene



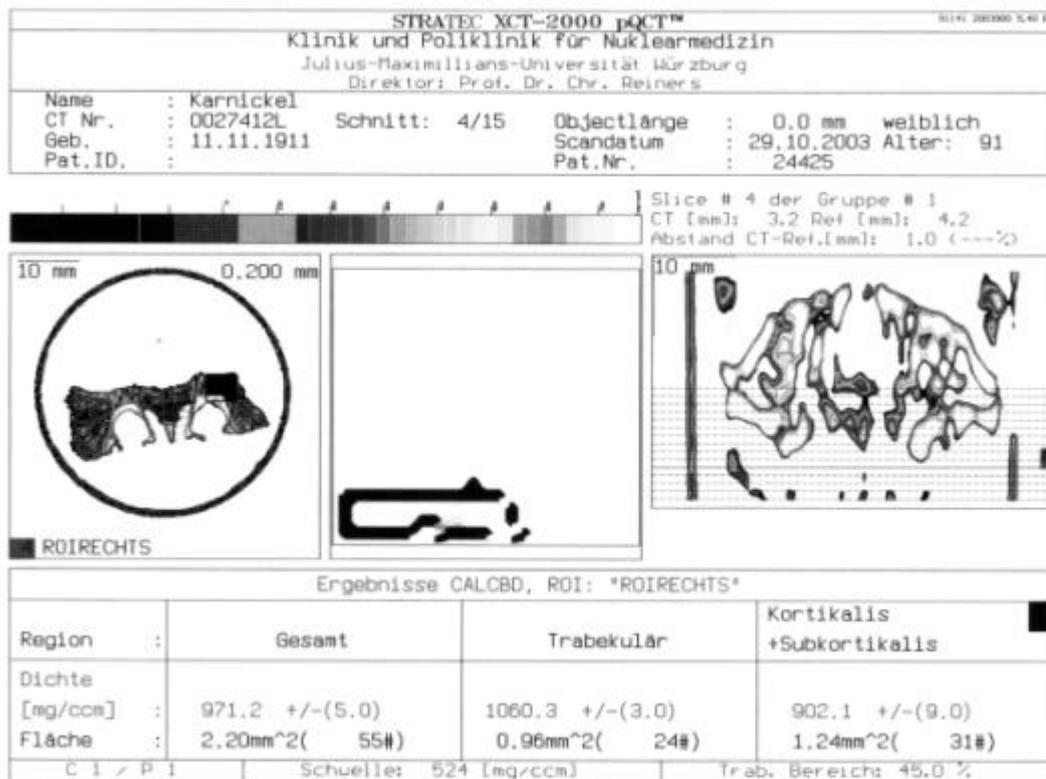
Tier ARQ7: 3. Schnittebene



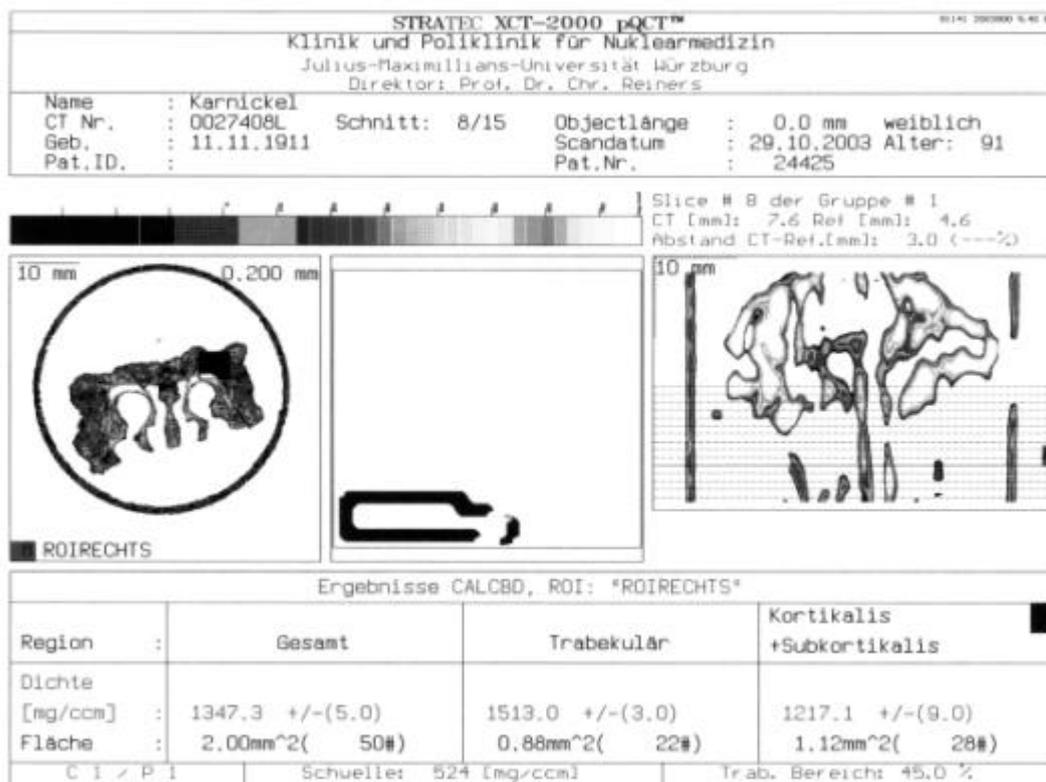
Tier ARO4: 1. Schnitt Ebene



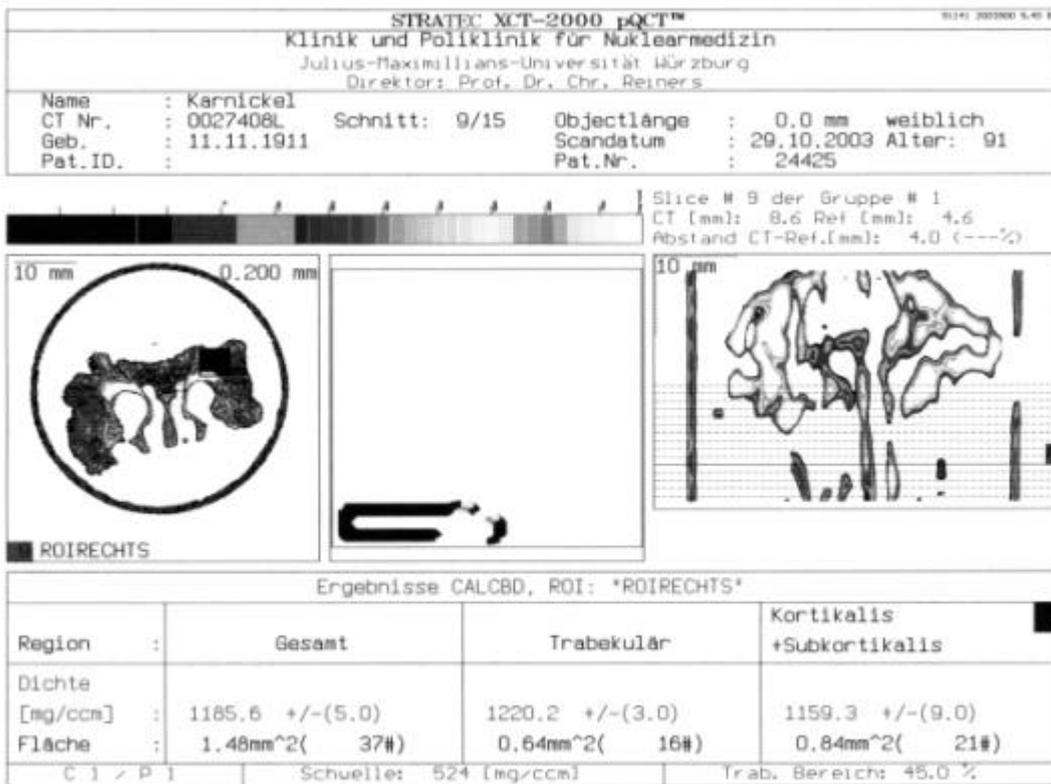
Tier ARO4: 2. Schnitt Ebene



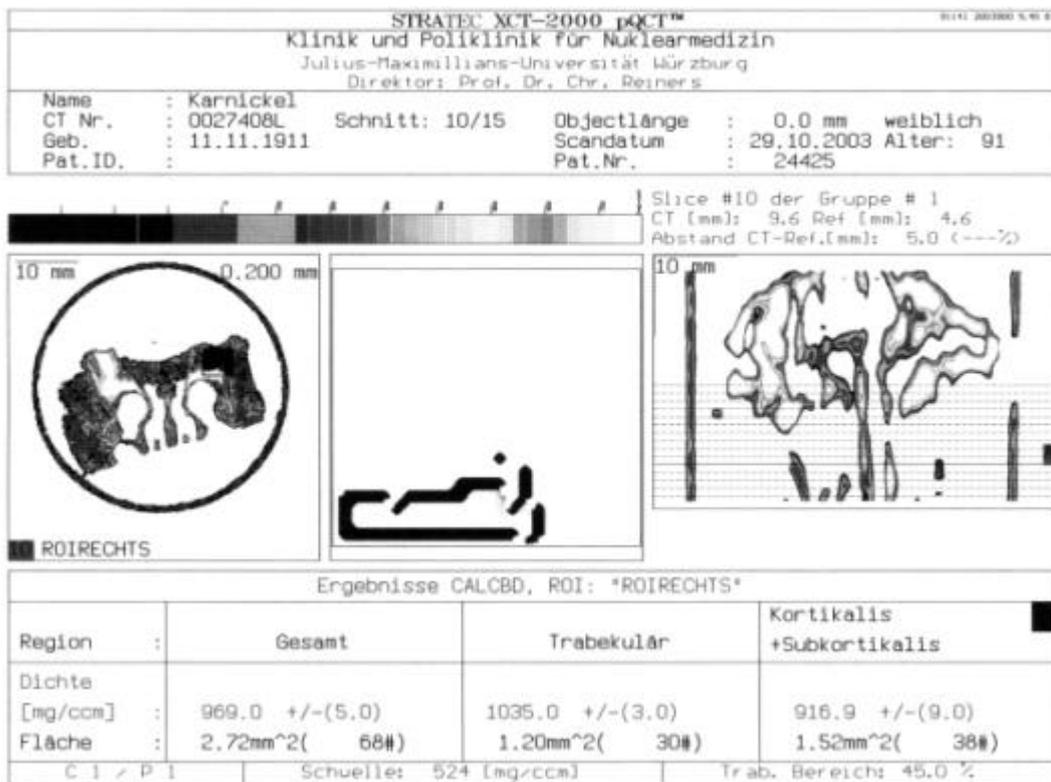
Tier ARO 4: 3. Schnittebene



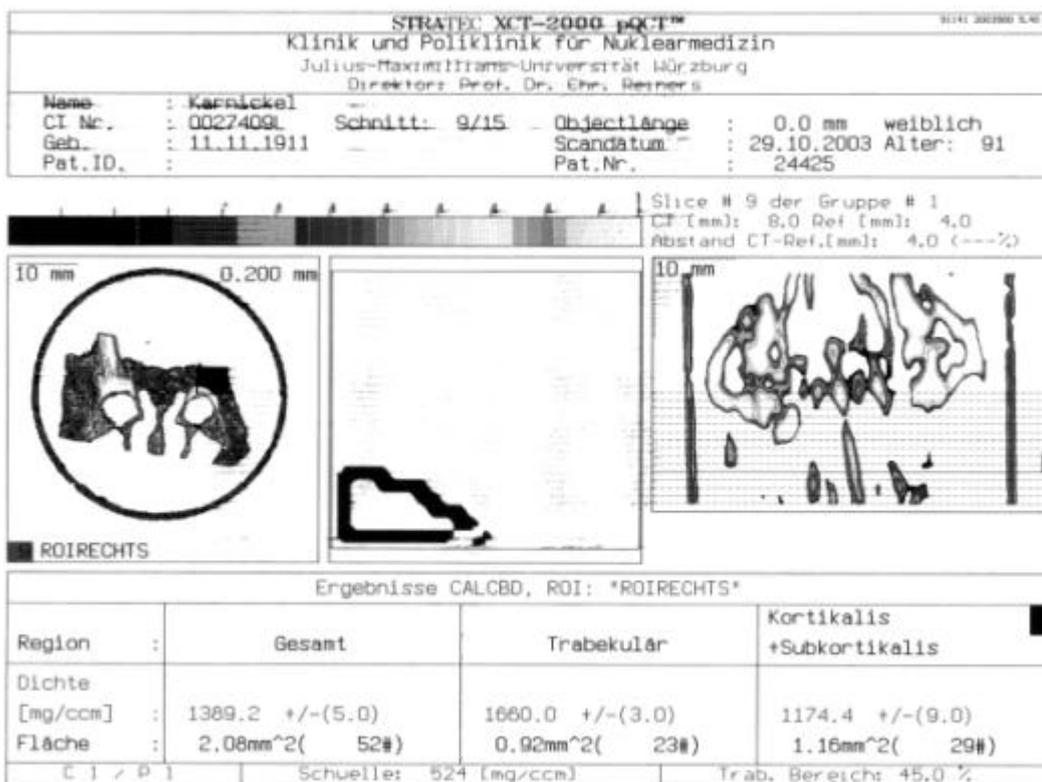
Tier ARP4: 1. Schnittebene



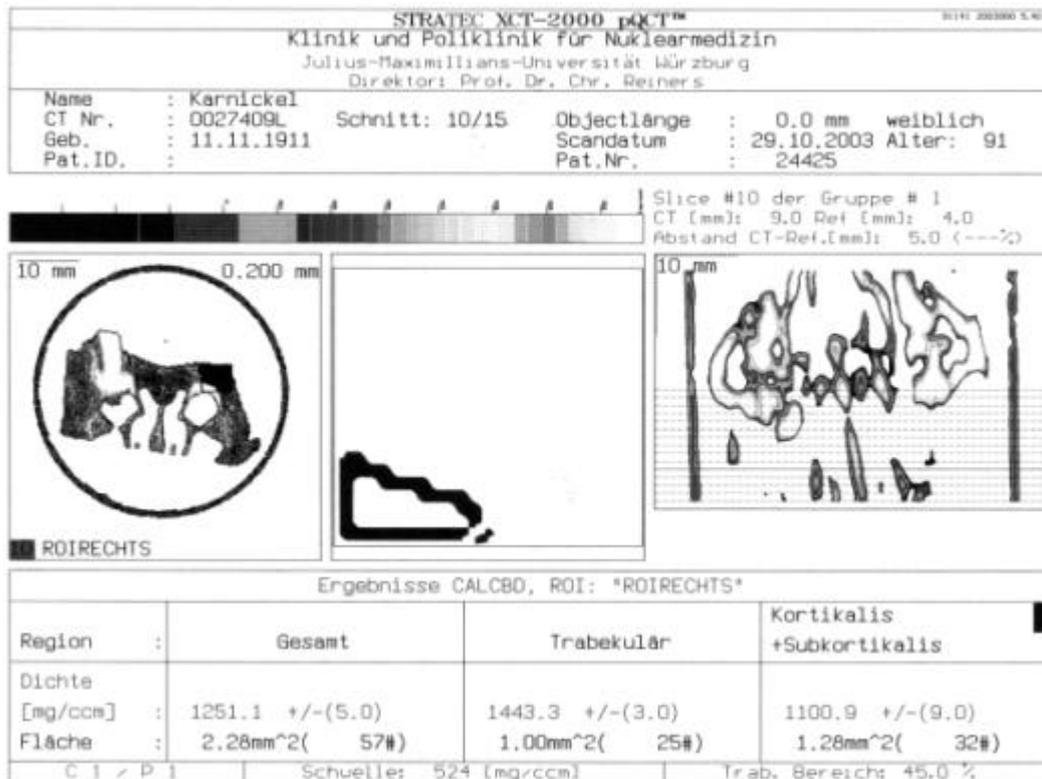
Tier ARP4: 2. Schnittebene



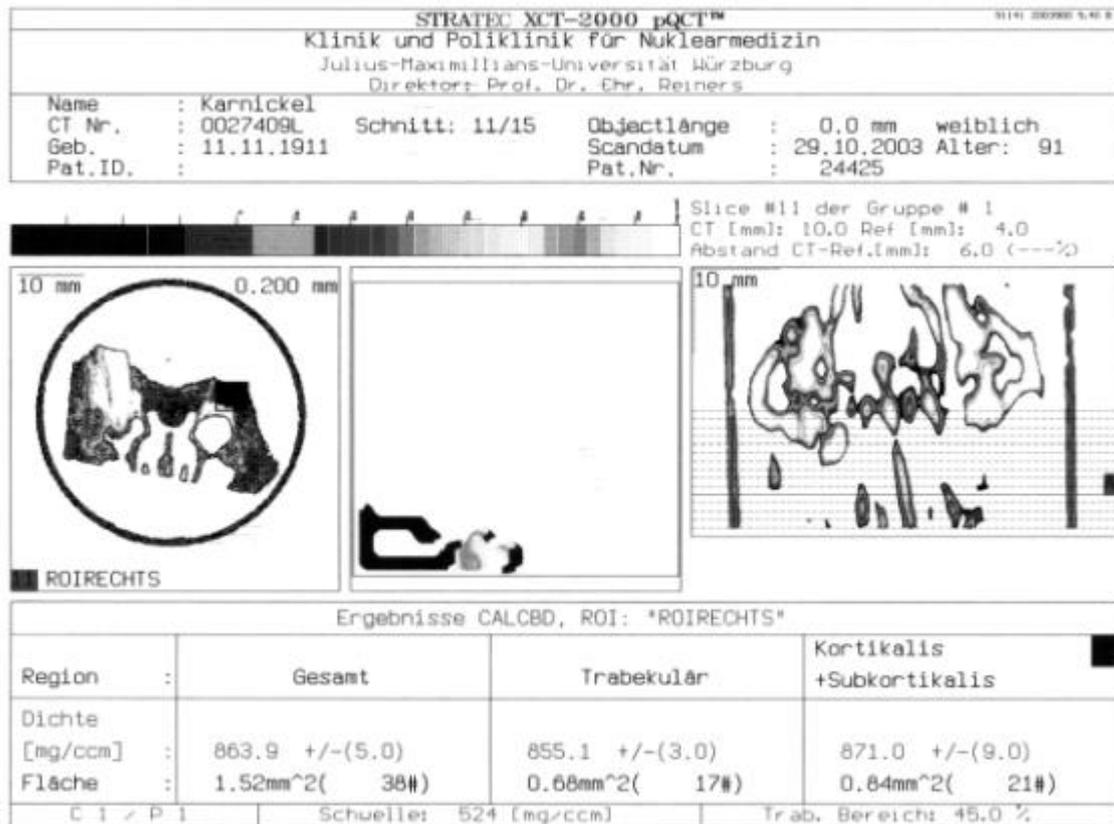
Tier ARP4: 3. Schnittebene



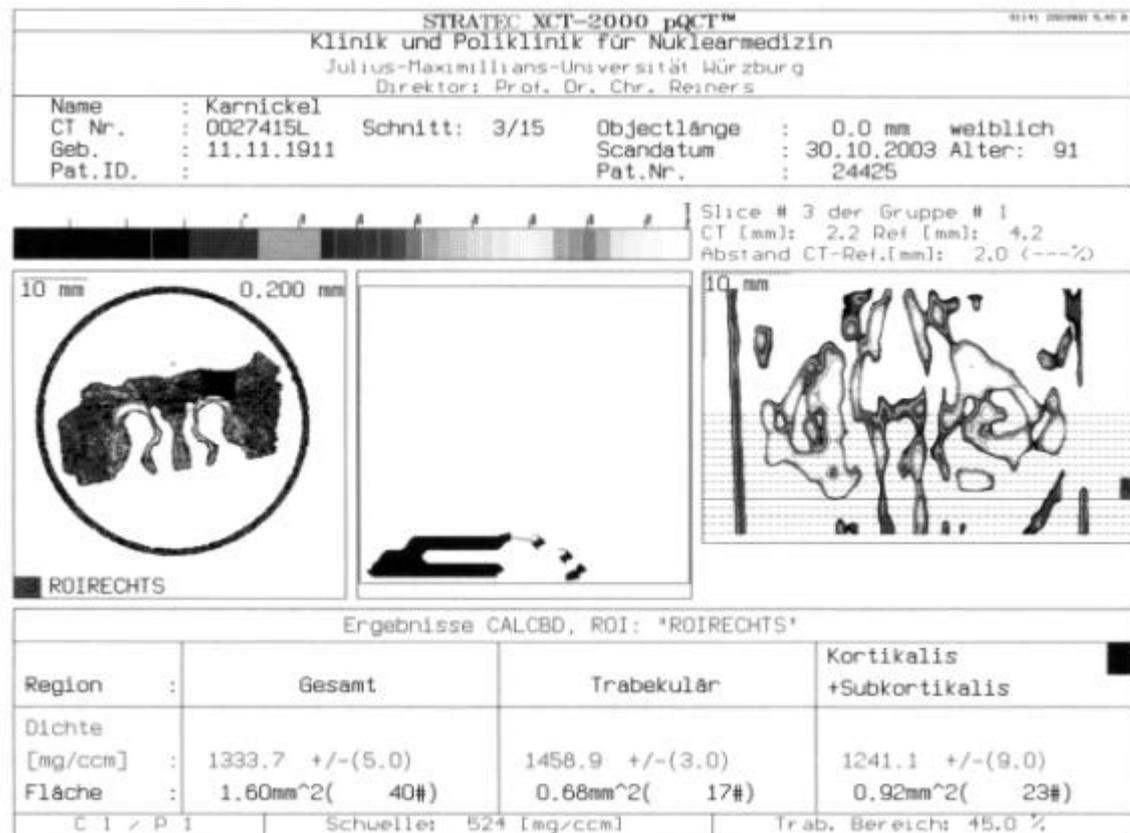
Tier ART1: 1. Schnittebene



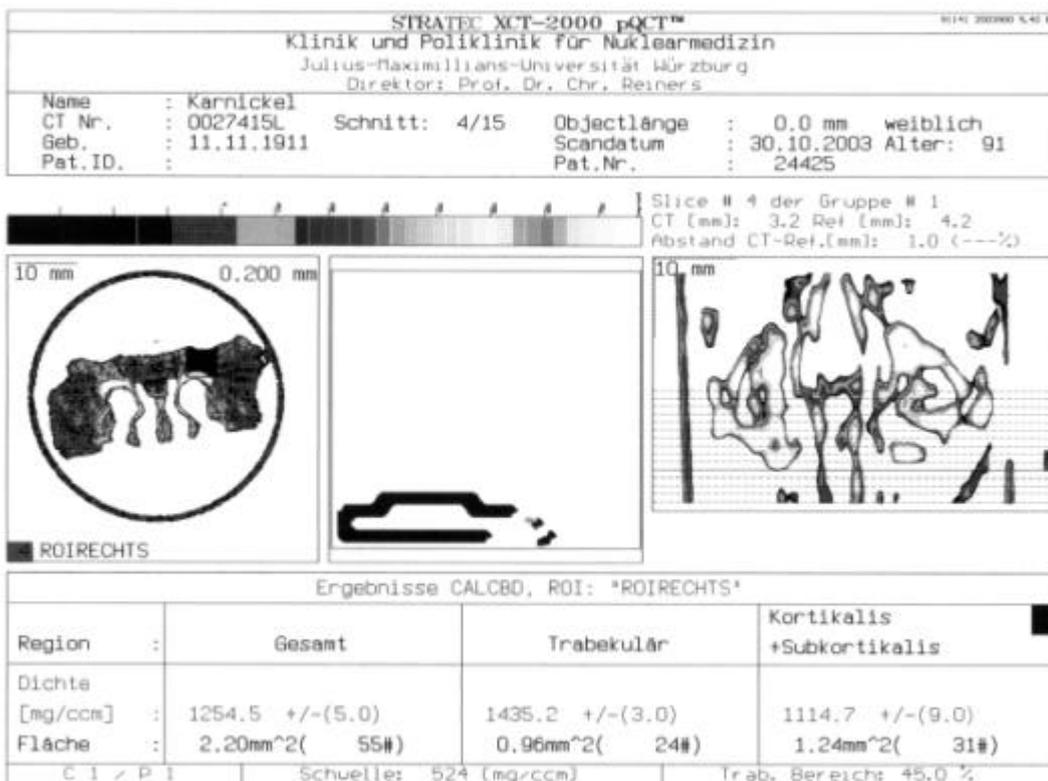
Tier ART1: 2. Schnittebene



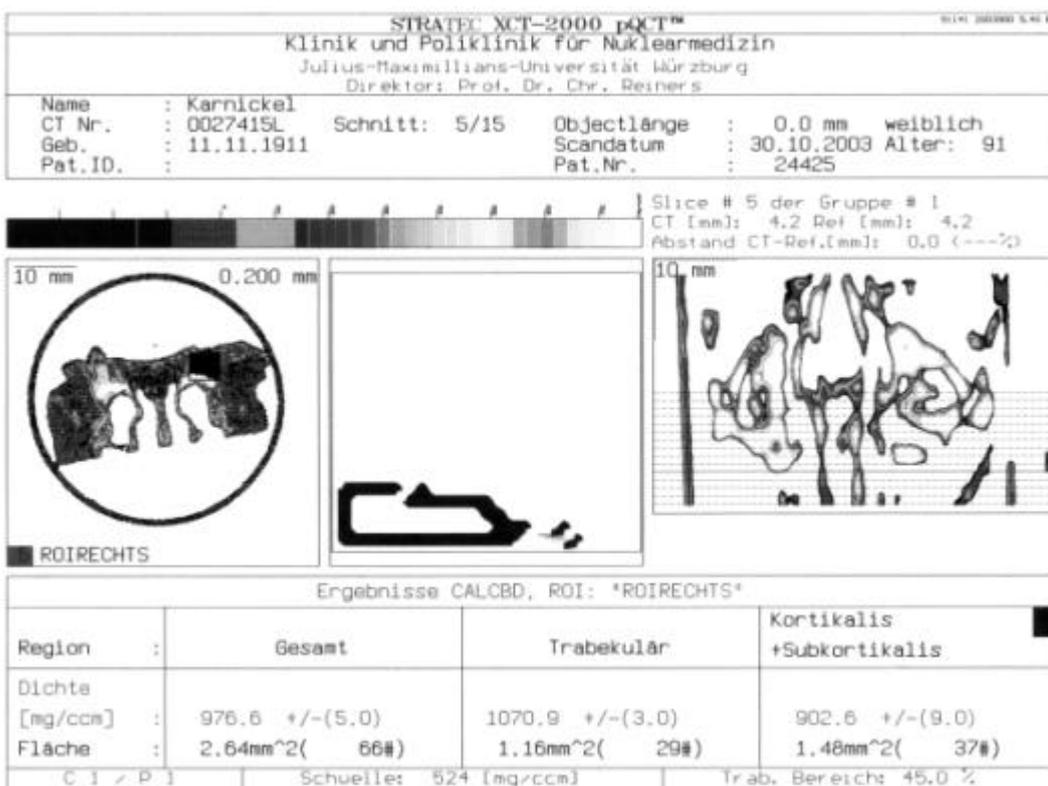
Tier ART1: 3. Schnittebene



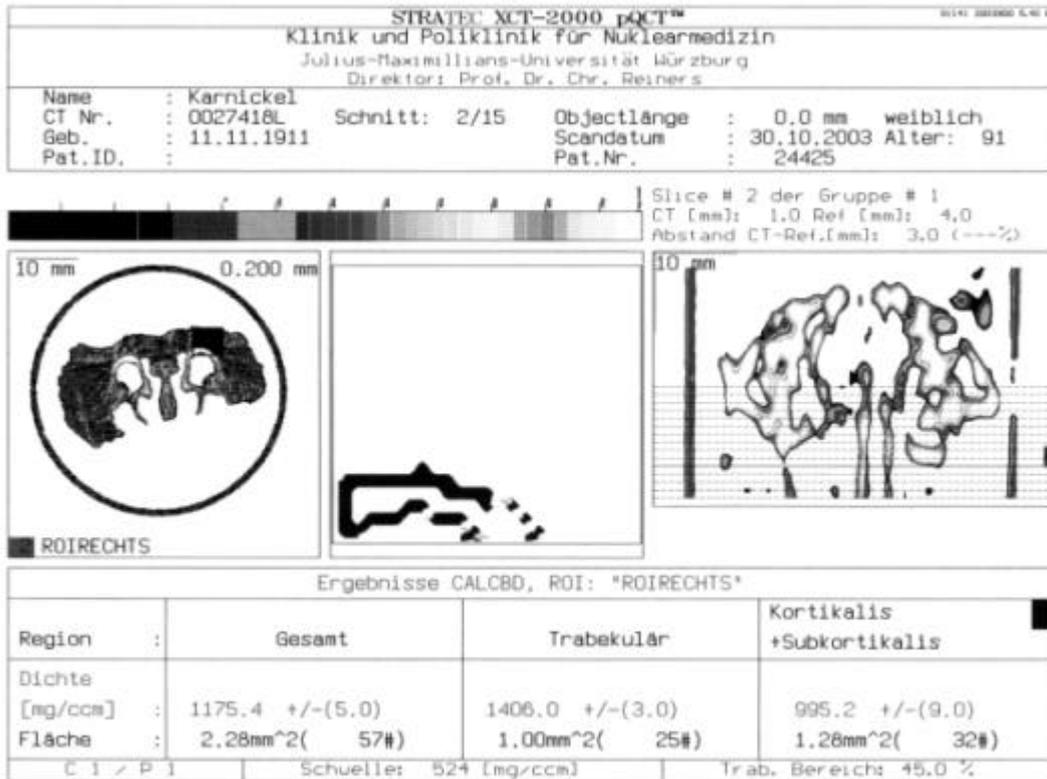
Tier ARP3: 1. Schnittebene



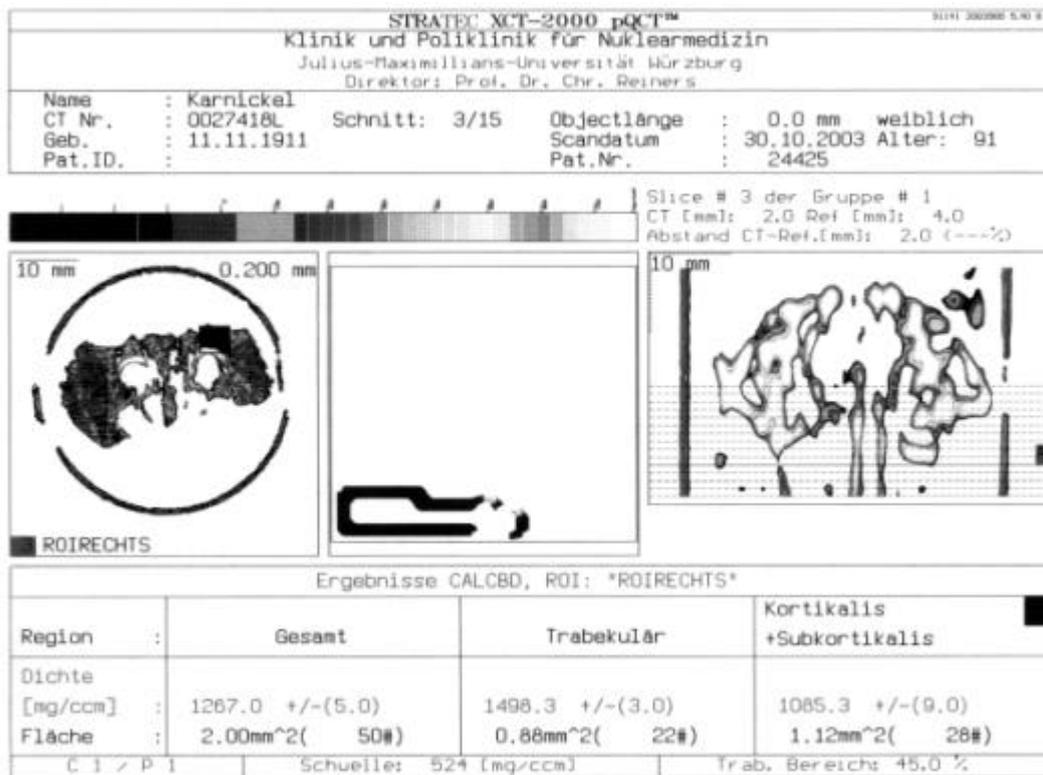
Tier ARP3: 2. Schnittebene



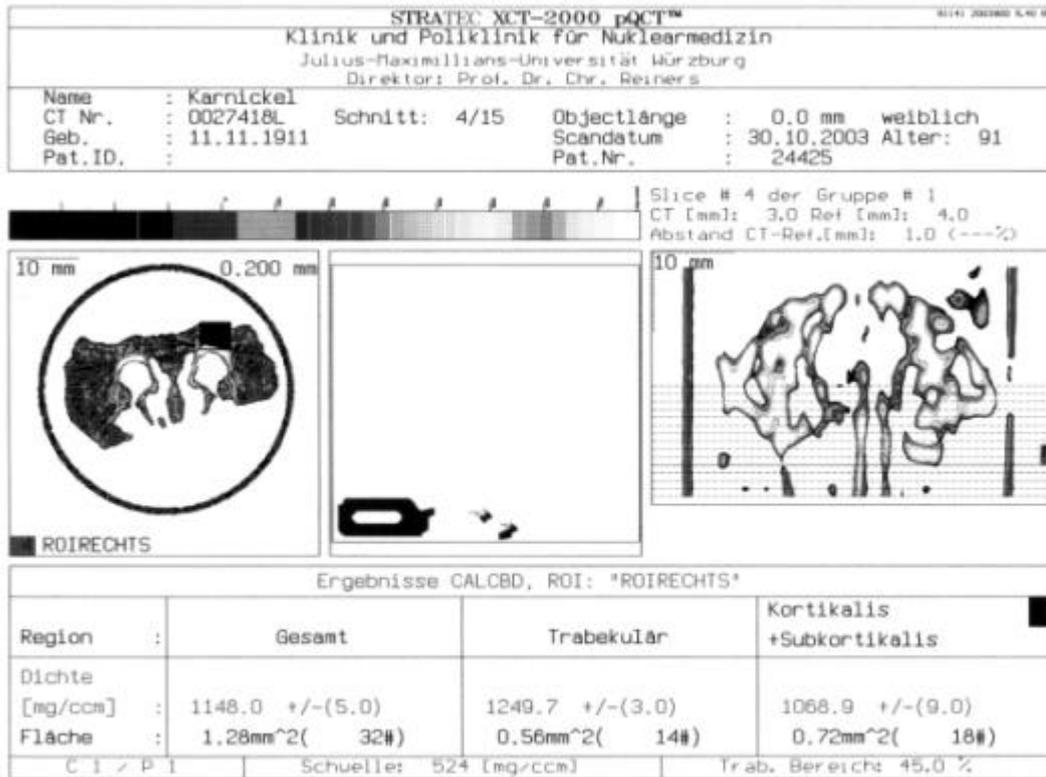
Tier ARP3: 3. Schnittebene



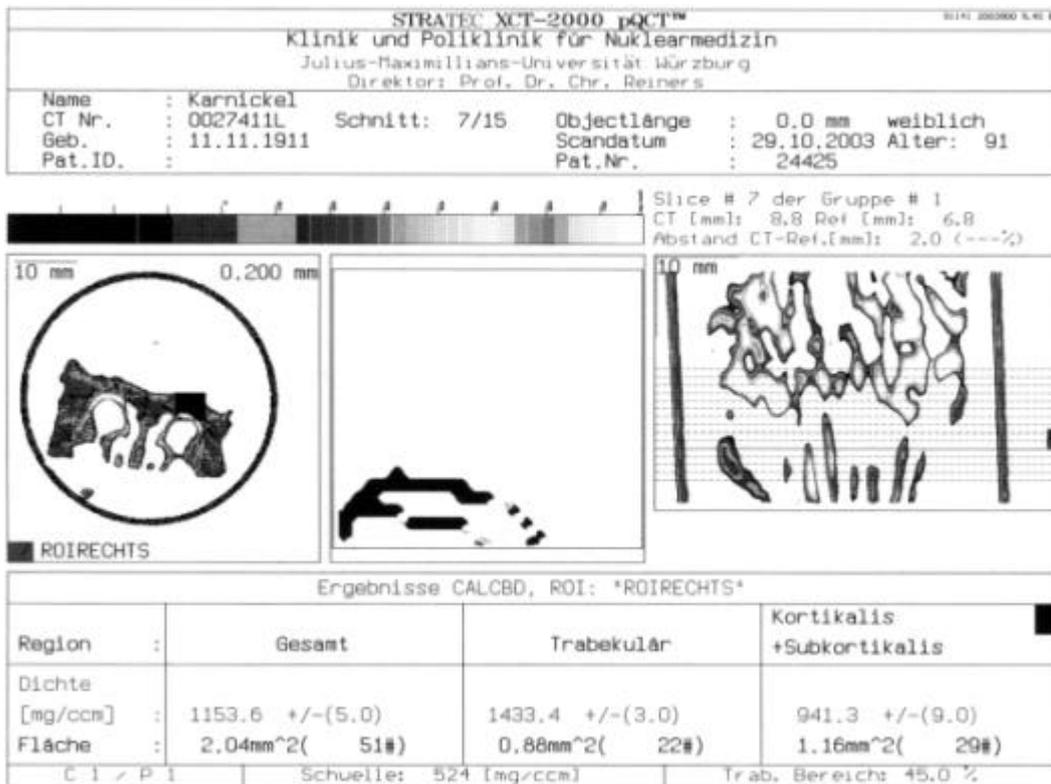
Tier ARO5: 1. Schnittebene



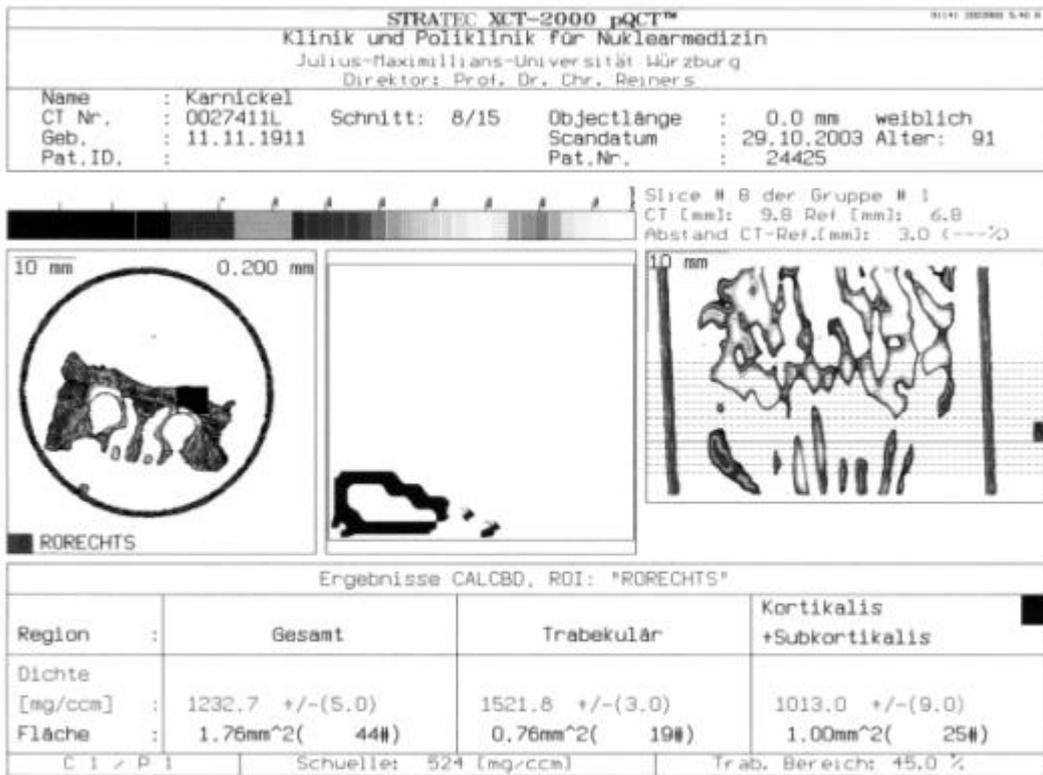
Tier ARO5: 2. Schnittebene



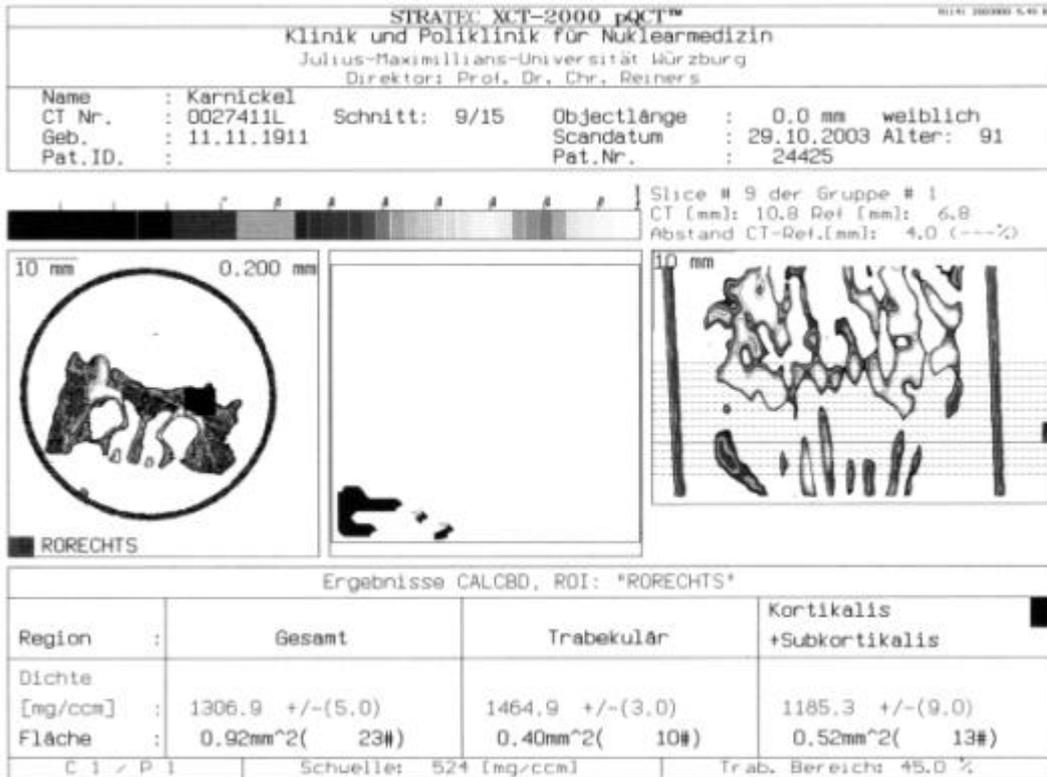
Tier ARO5: 3. Schnittebene



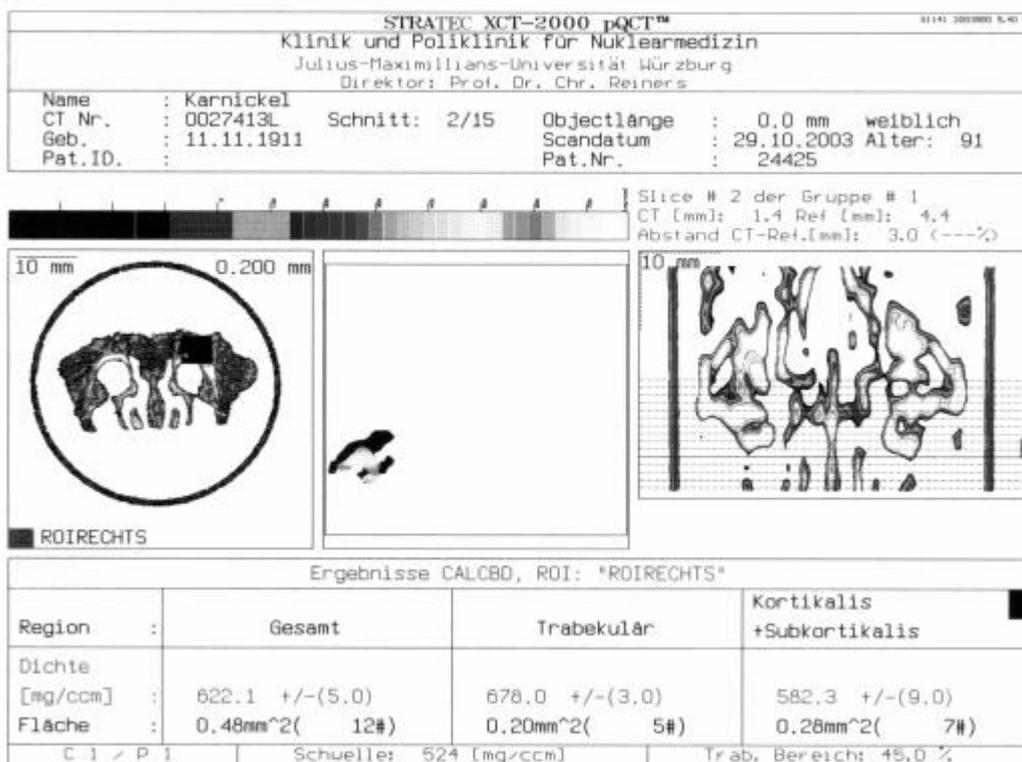
Tier ARS 2: 1. Schnittebene



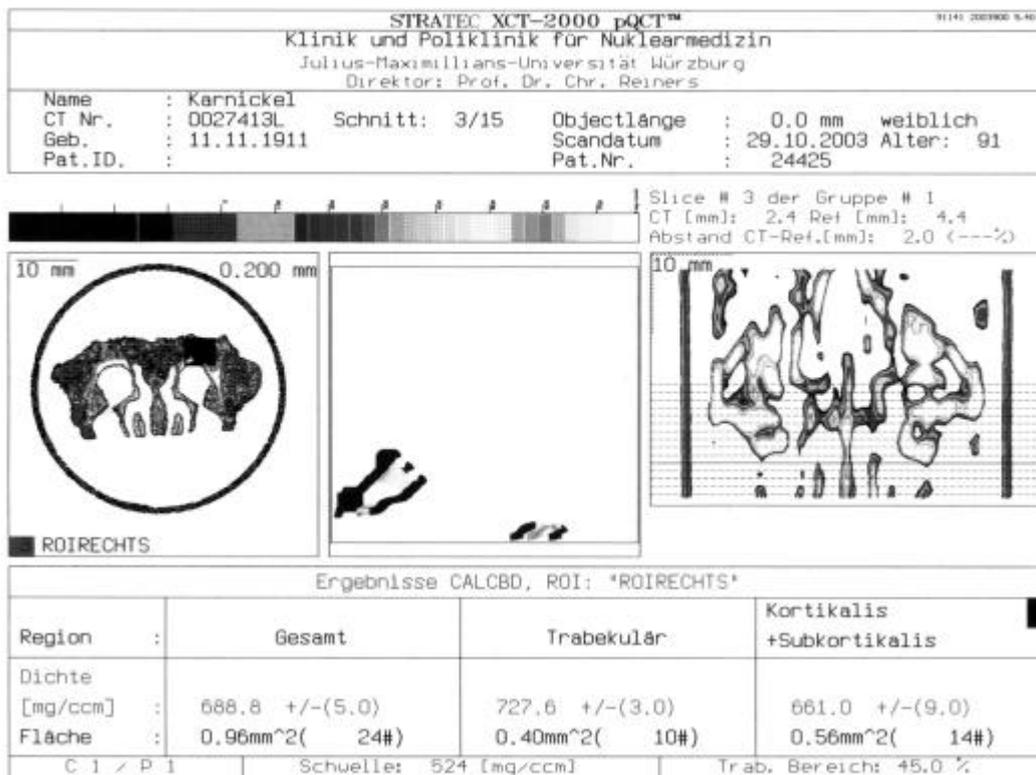
Tier ARS2: 2. Schnittebene



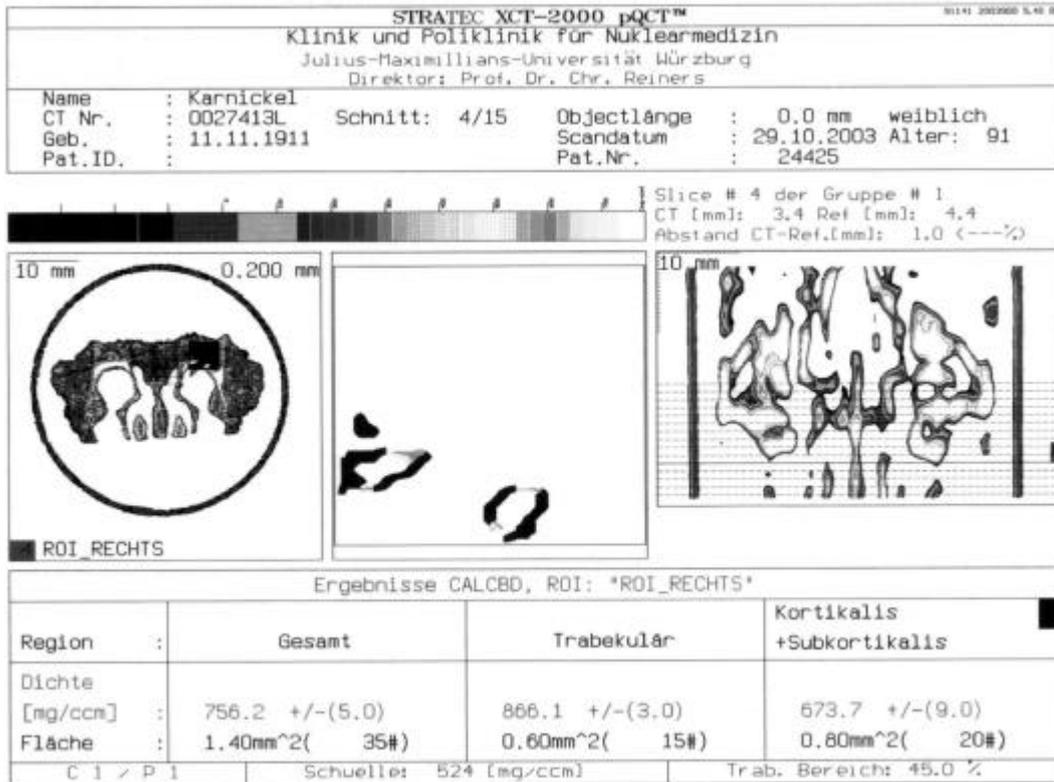
Tier ARS2: 3. Schnittebene



Tier ARU6: 1. Schnittebene



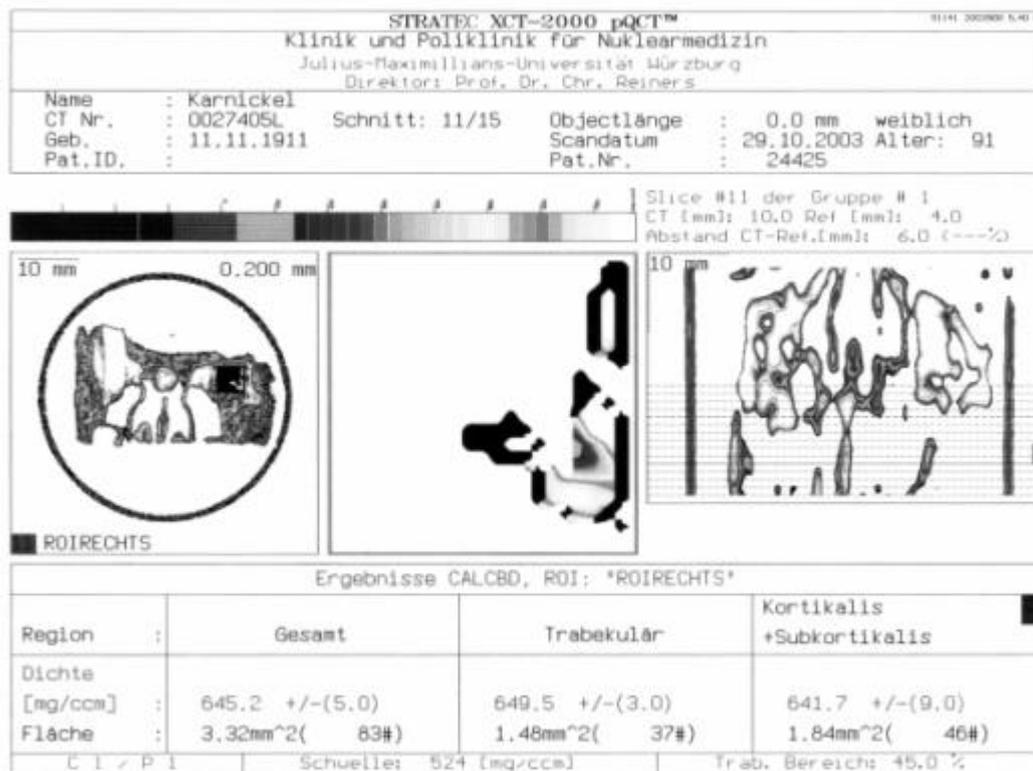
Tier ARU6: 2. Schnittebene



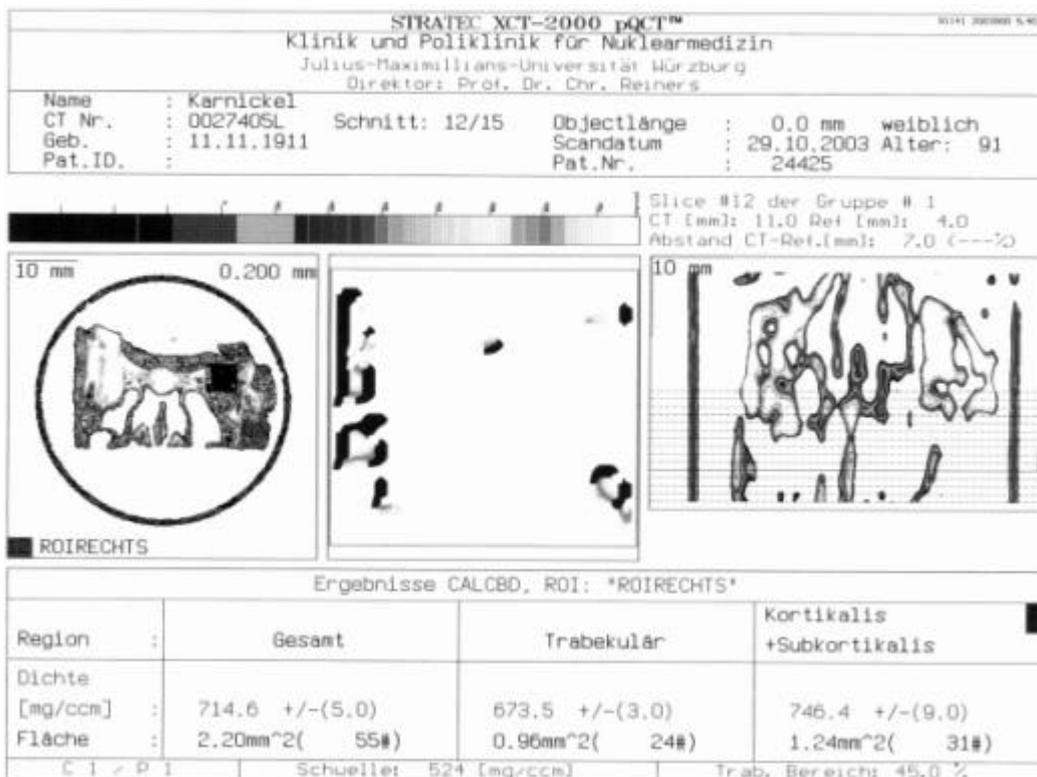
Tier ARU6: 3. Schnittebene



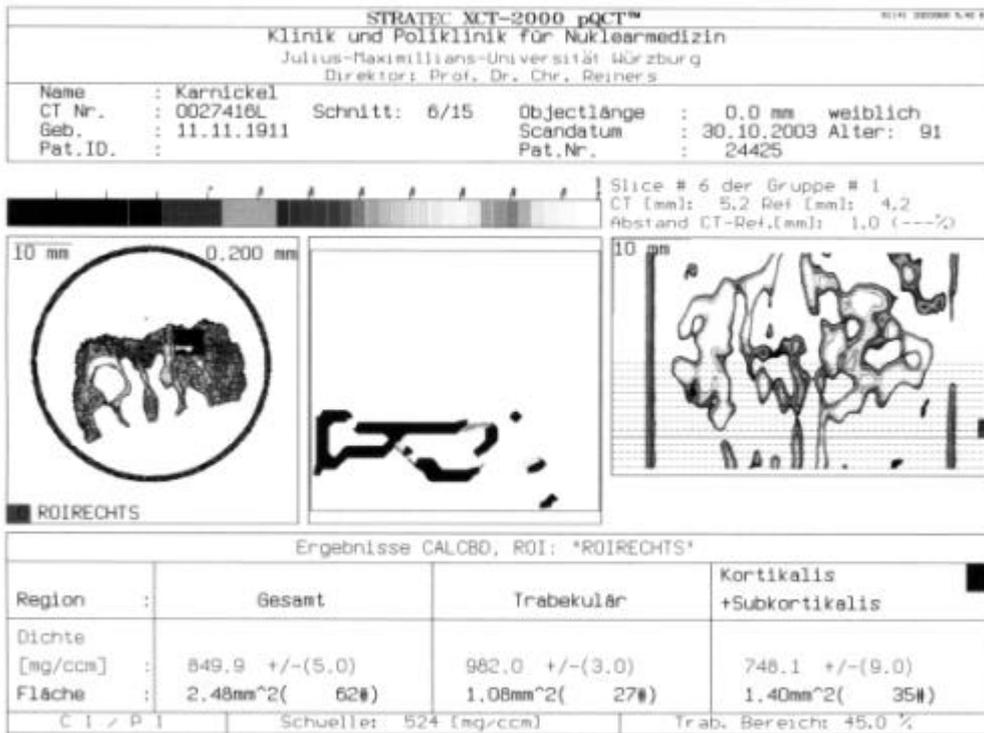
Tier ASA5: 1. Schnittebene



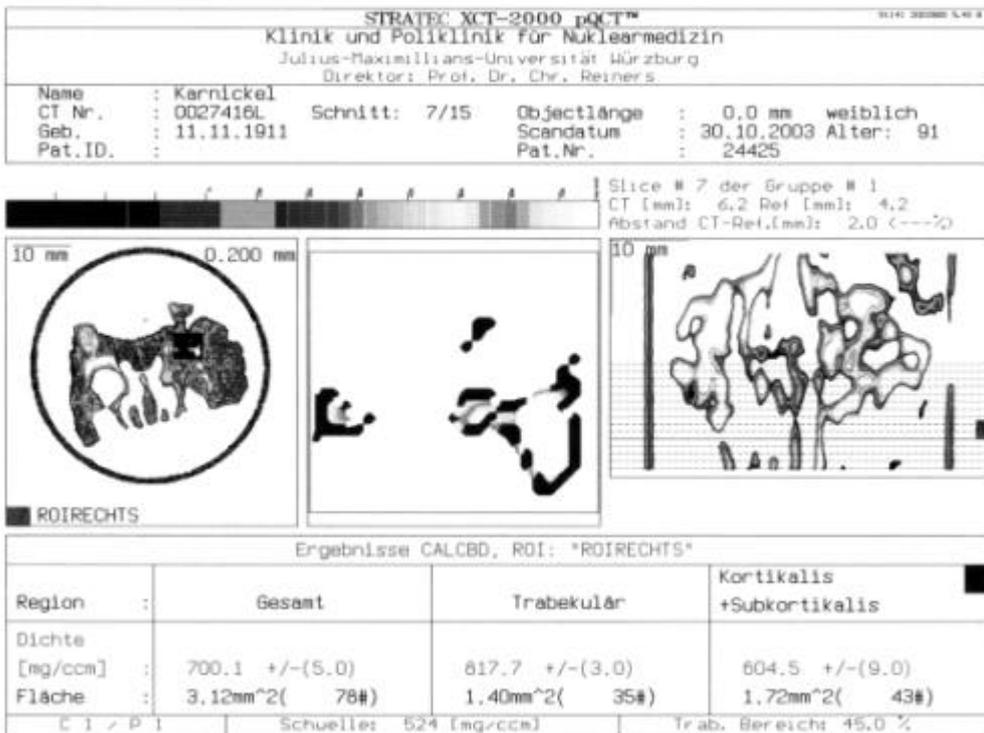
Tier ASA5: 2. Schnittebene



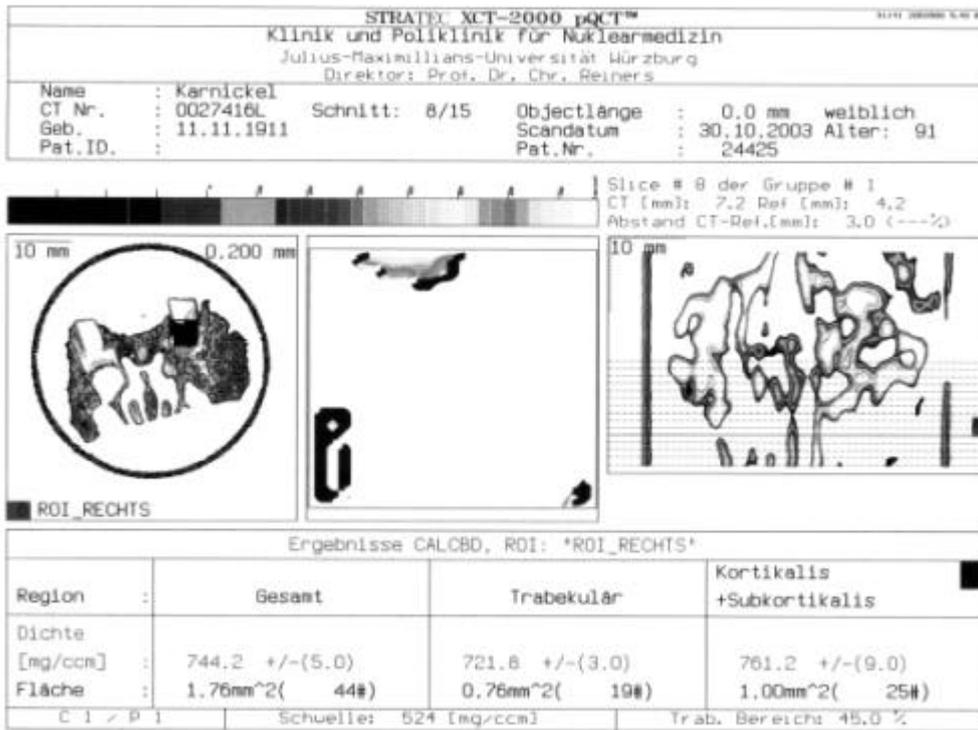
Tier ASA5: 3. Schnittebene



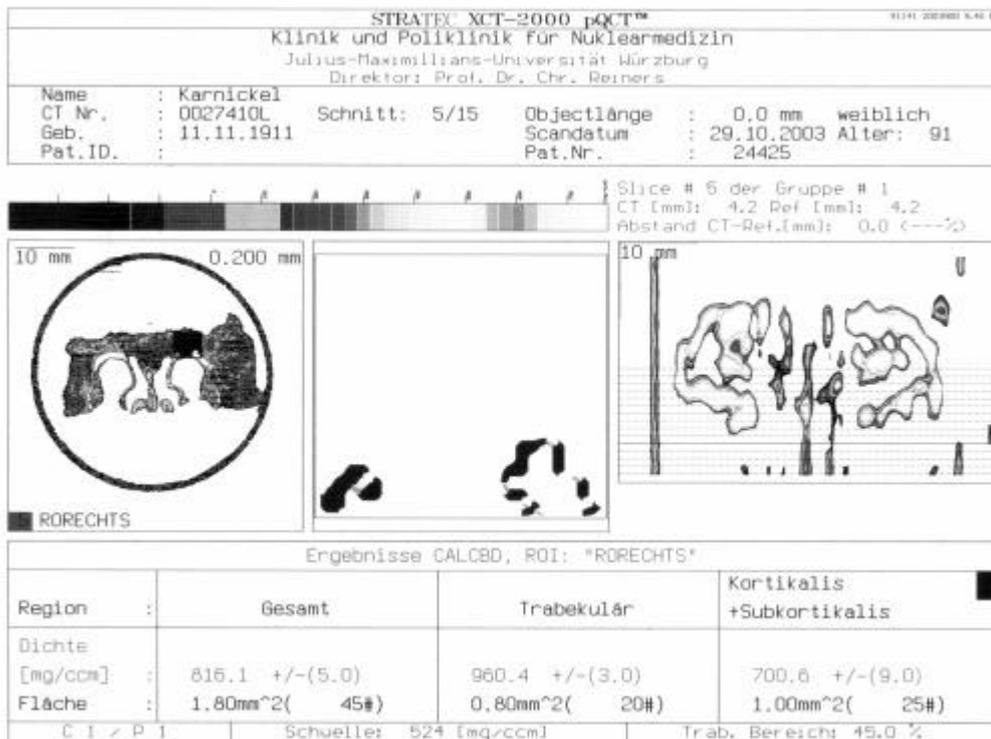
Tier ARX9: 1. Schnittebene



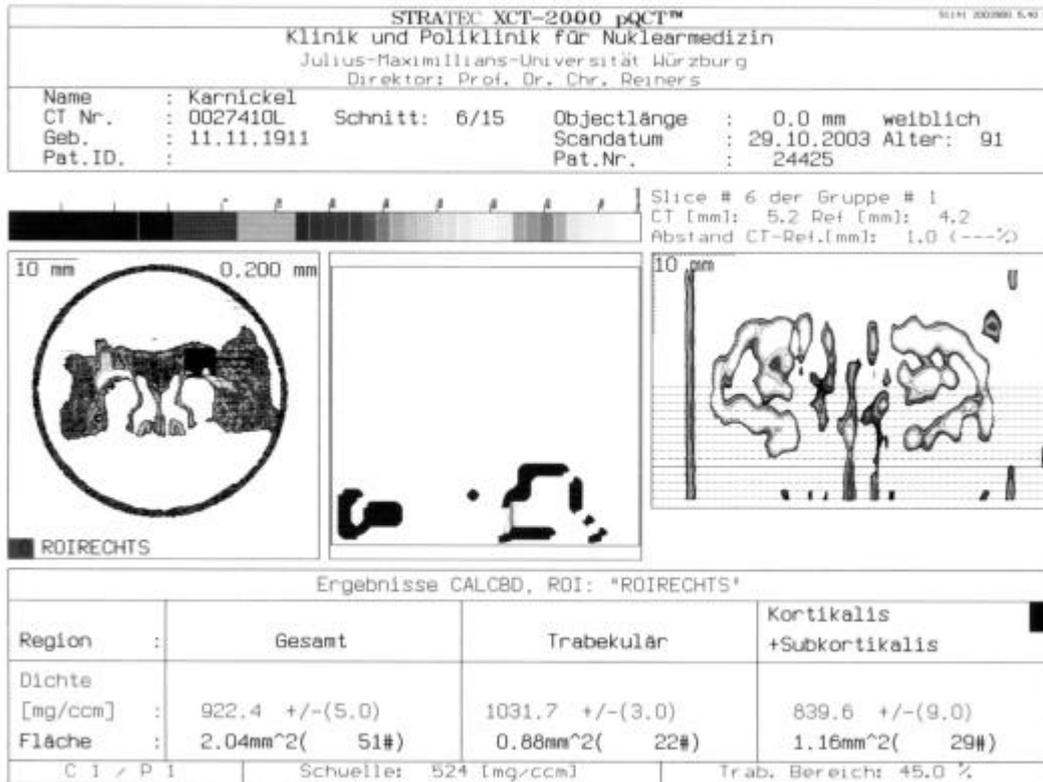
Tier ARX9: 2. Schnittebene



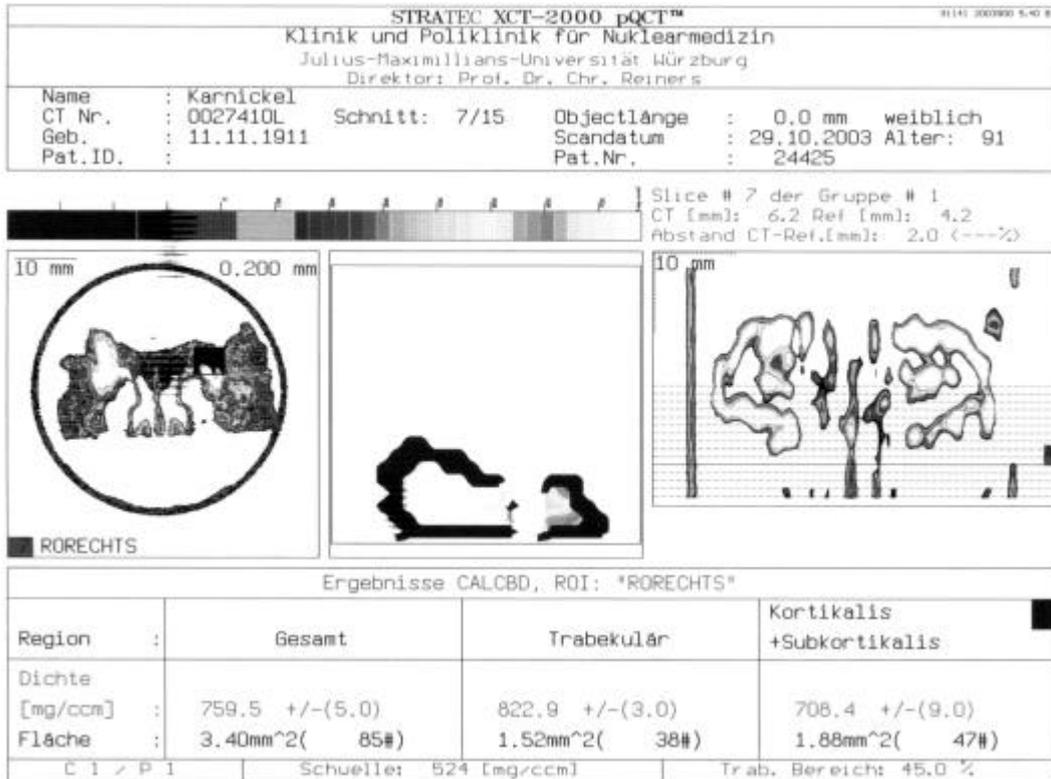
Tier ARX9: 3. Schnittebene



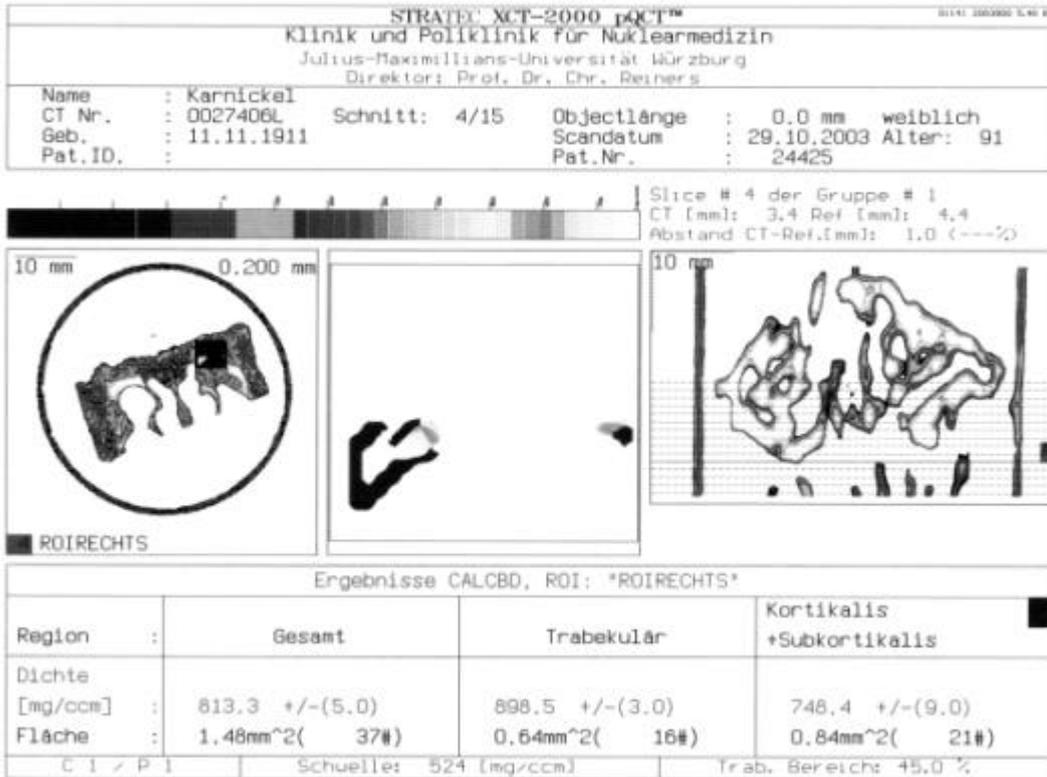
Tier ARU2: 1. Schnittebene



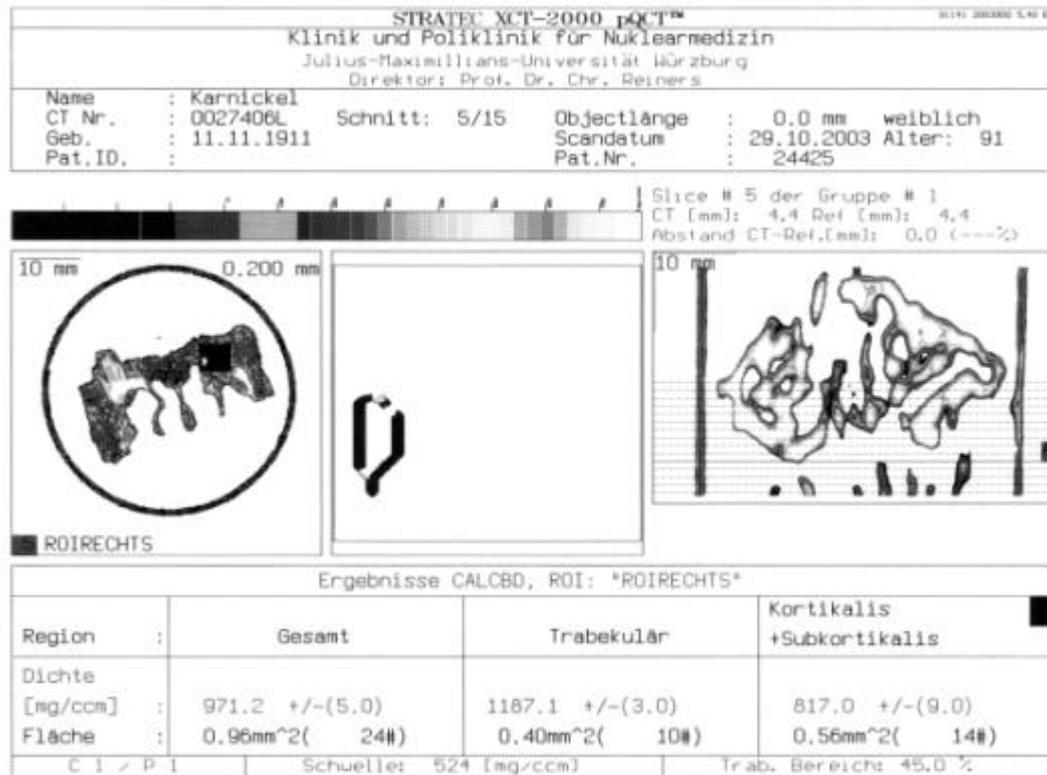
Tier ARU2: 2. Schnittebene



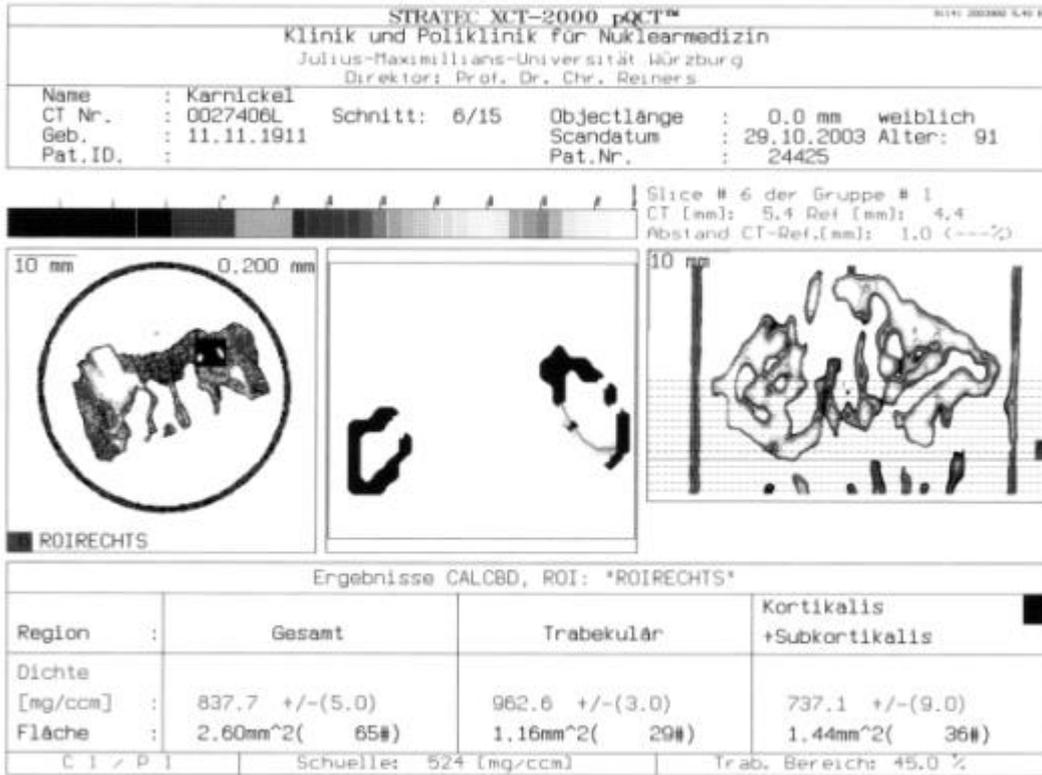
Tier ARU2: 3. Schnittebene



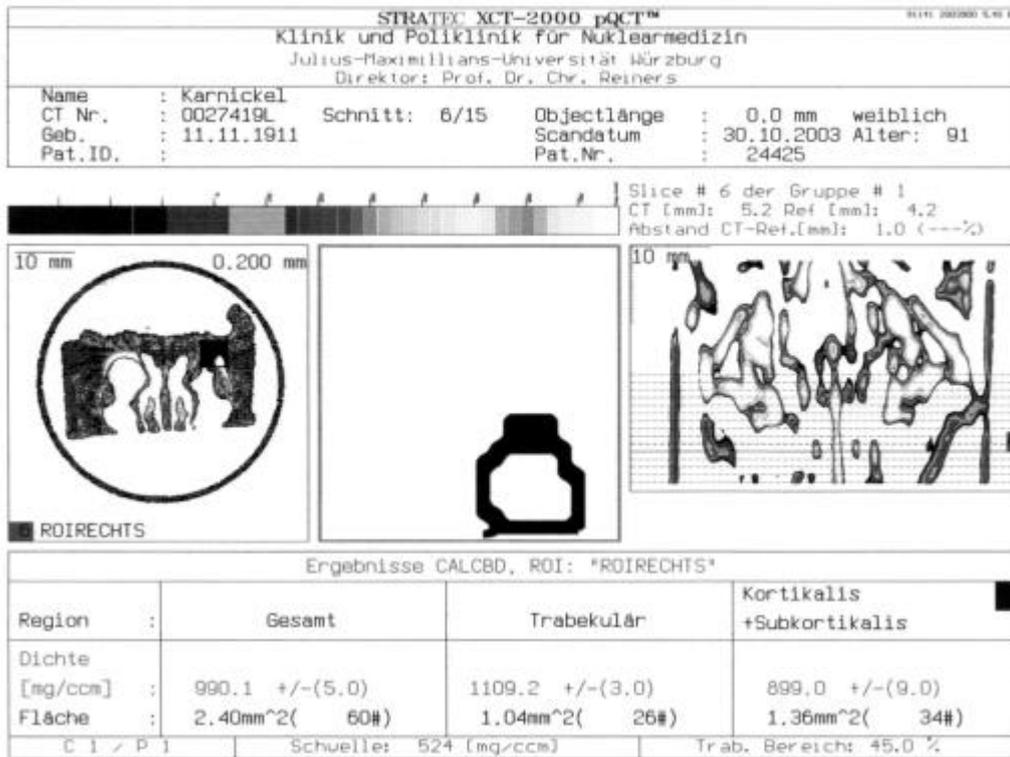
Tier ASF3: 1. Schnittebene



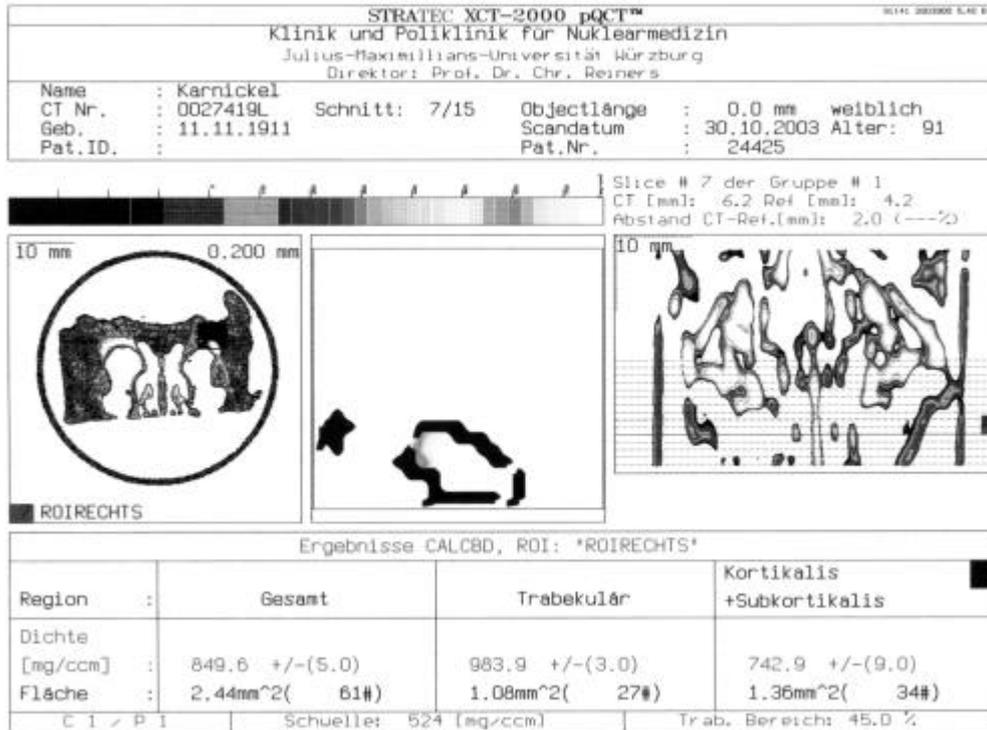
Tier ASF3: 2. Schnittebene



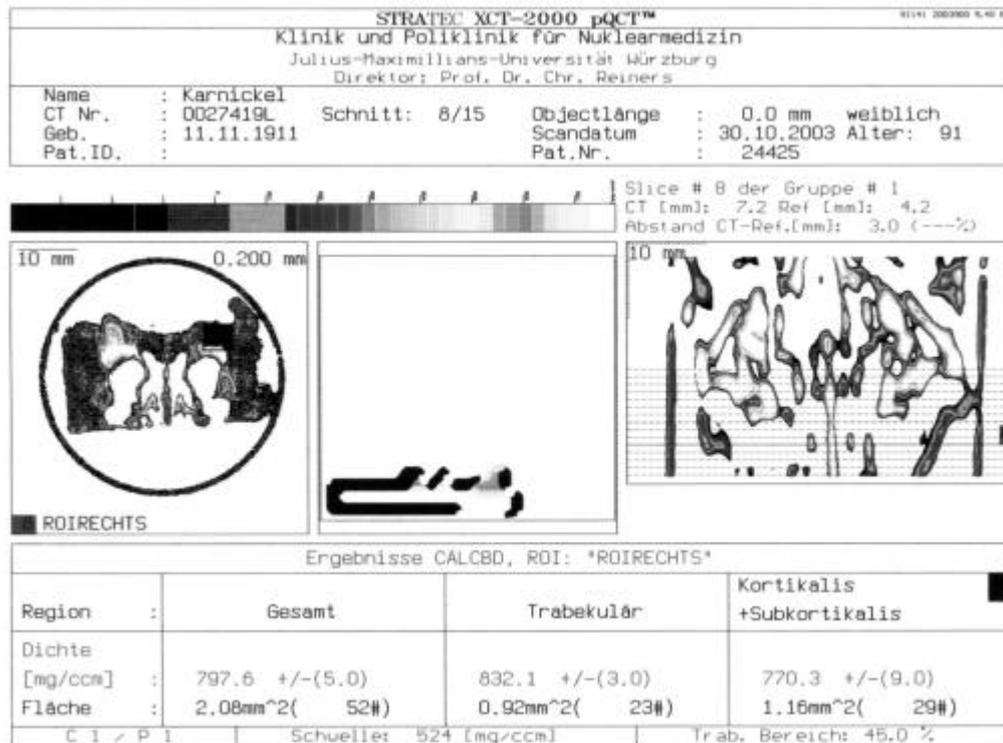
Tier ASF3: 3. Schnittbene



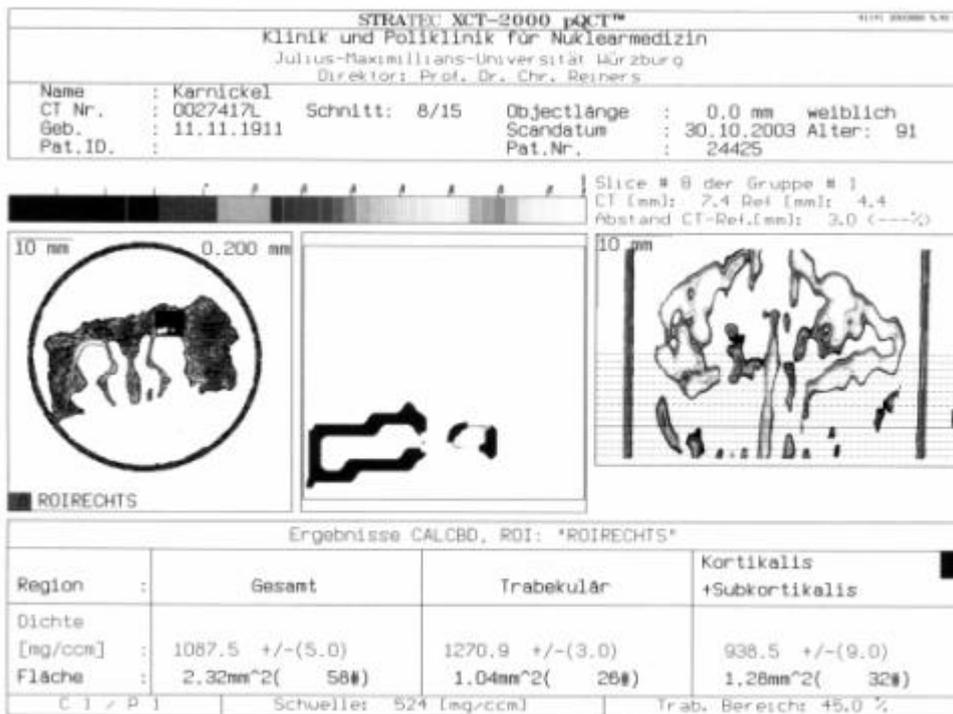
Tier ARQ8:1. Schnittbene



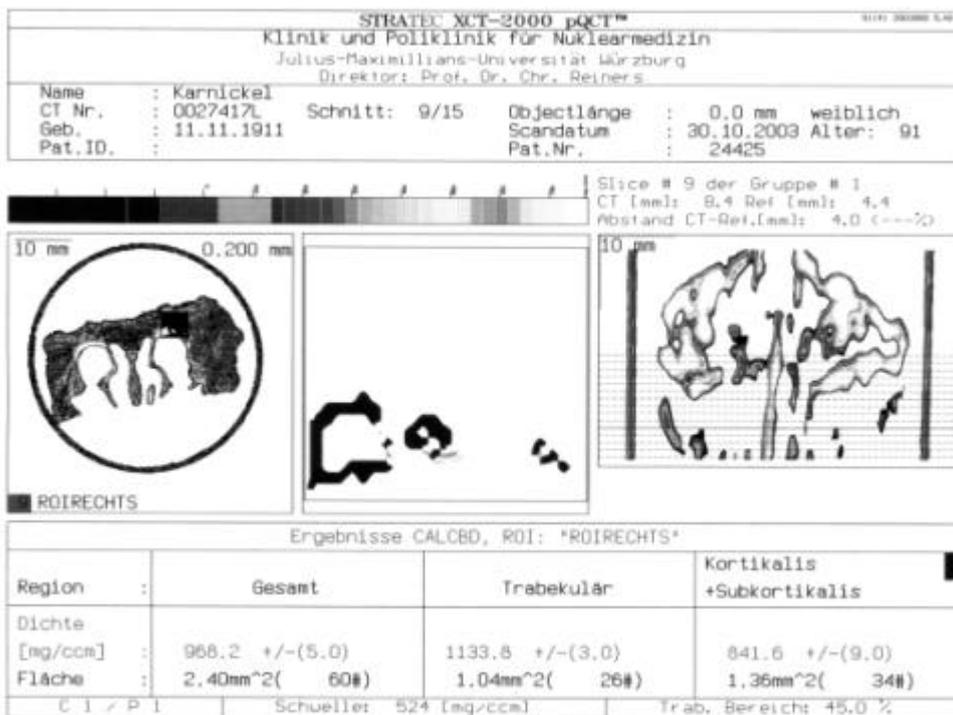
Tier ARQ8: 2. Schnittebene



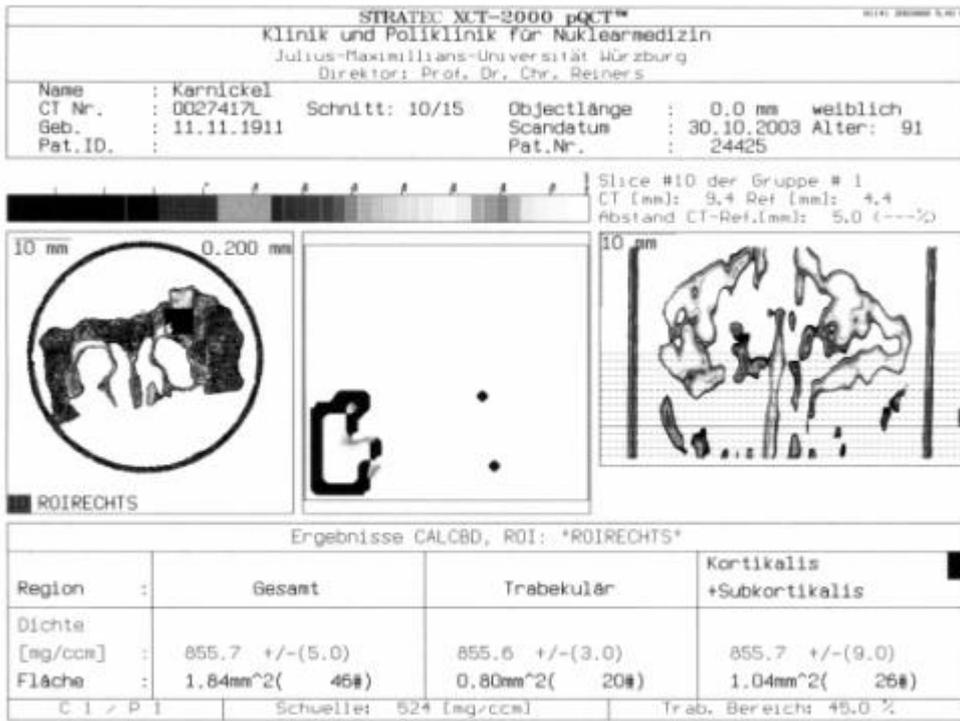
Tier ARQ8: 3. Schnittebene



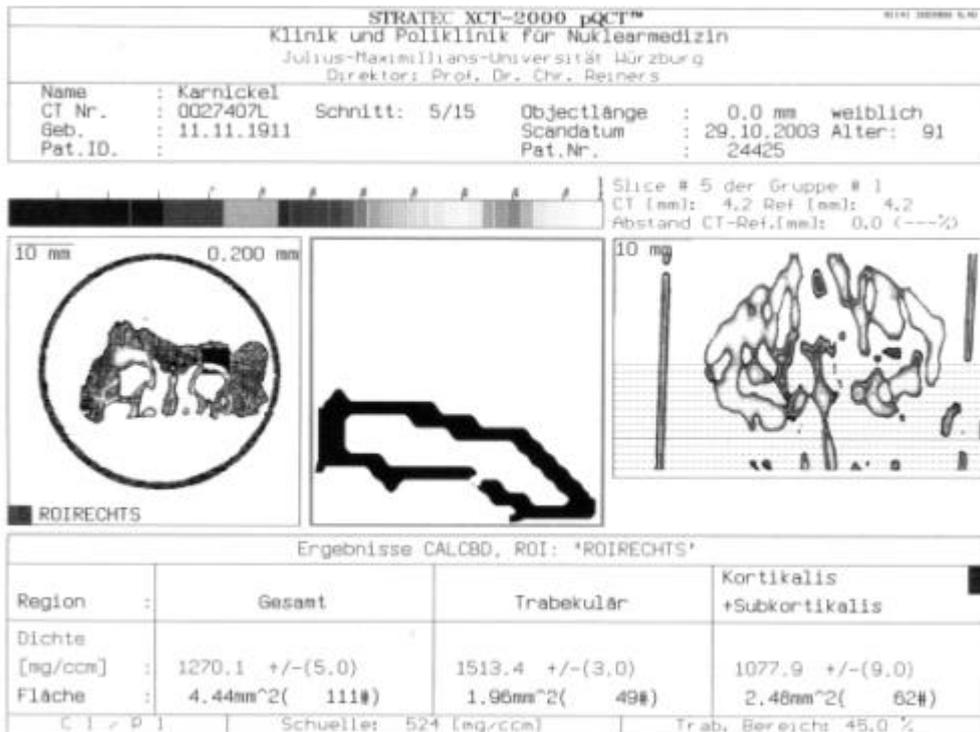
Tier ASA3: 1. Schnittebene



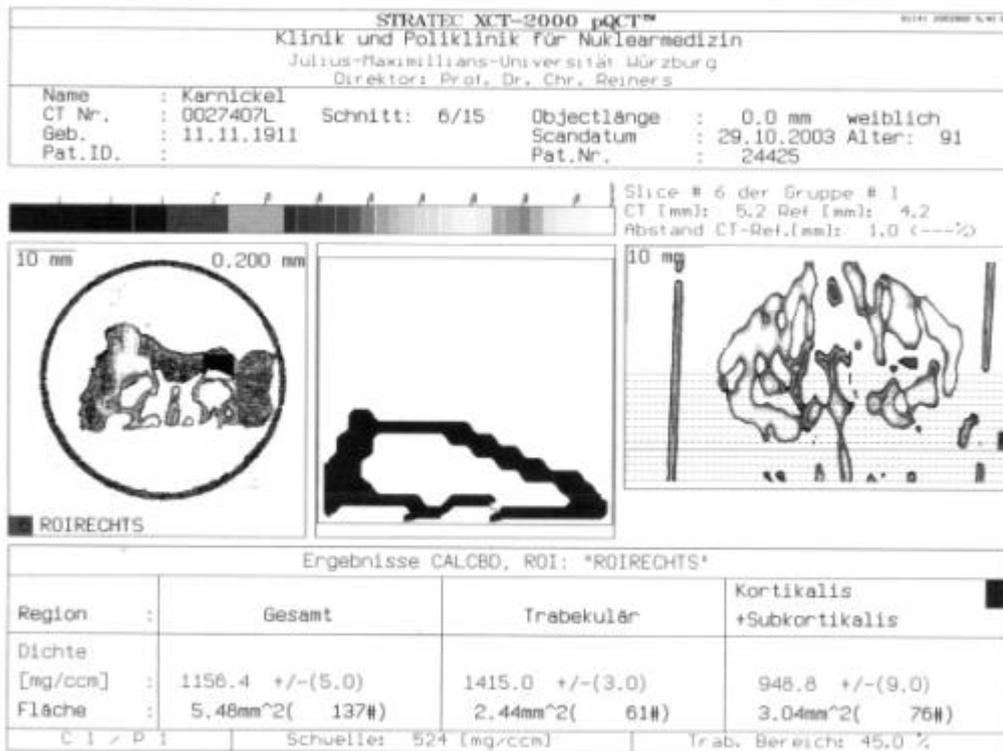
Tier ASA3: 2. Schnittebene



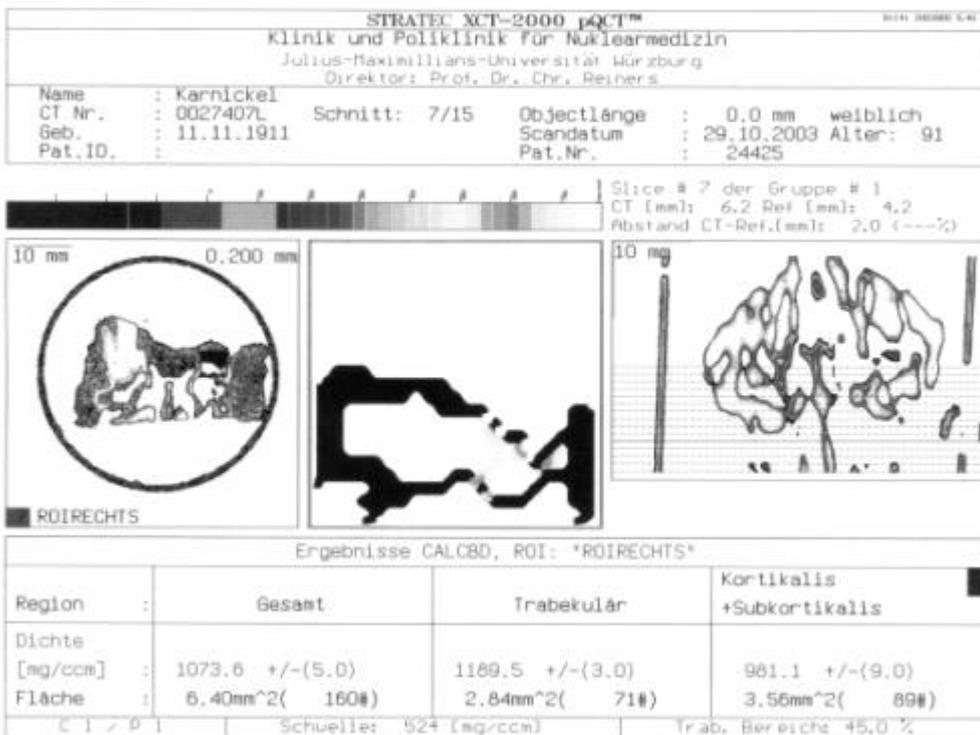
Tier ASA3: 3. Schnittebene



Tier ARZ4: 1. Schnittebene



Tier ARZ4: 2. Schnittebene



Tier ARZ4: 3. Schnittebene

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Josip S. Bill danke ich sehr für die Überlassung des Themas, die hilfreiche Unterstützung und Betreuung während der Entstehung der Doktorarbeit und die Übernahme des Referats.

Bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. nat. habil. Roger Thull bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. sc. agr. Conrad Julius danke ich für die Betreuung während des Versuchsteils, seine kritischen Anmerkungen und fortwährende Beratung.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Schneider danke ich sehr für die Unterstützung während der Auswertung, seine konstruktiven Vorschlägen und kritischen Stellungnahmen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Markus Lange für seine Geduld und Unterstützung während der Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Birgit Budde
Geboren: 03.10.1975 in Hagen / Westfalen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982 - 1986 Friedrich-Harkort-Grundschule Westerbauer in Hagen
1986 - 1995 Ricarda-Huch-Gymnasium in Hagen

Studium:

1995 - 1997 Studiengang der Rechtswissenschaften an der Universität Bayreuth
1997 - 2002 Studiengang Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
03.07.2002 Approbation als Zahnärztin

Zahnärztliche Tätigkeit:

01/03 - 03/03 Zahnärztliche Ausbildungsassistentin in Bad Mergentheim
04/03 - 03/04 Mitarbeiterin mit ärztlichen Aufgaben an der ZMK-Klinik der Universität Würzburg
Seit 01.04.2004 Zahnärztliche Ausbildungsassistentin in Menden

Würzburg, 28. Mai 2004



Birgit Budde